(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202293159 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.26

(22) Дата подачи заявки
2021.04.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/7115* (2006.01)
A61K 31/725 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C12N 15/113 (2010.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ ATXN1

(31) **63/019,089**
(32) **2020.05.01**
(33) **US**
(86) **PCT/US2021/030203**
(87) **WO 2021/222768 2021.11.04**
(88) **2021.12.09**

(71) Заявитель:
АЙОНИС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Чжоу Кэмин, Фрейер Сьюзан М., Коул Трейси А., Кордасевич Холли (US)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК ATXN1 в клетке или организме субъекта и, в определенных случаях, снижения количества ATXN1 в клетке или организме субъекта. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для купирования по меньшей мере одного симптома или отличительного признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и отличительные признаки включают атаксию походки и конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью и глотанием, атрофию мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

202293159 A1

202293159 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576632EA/019

СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ МОДУЛИРОВАНИЯ ATXN1

Перечень последовательностей

Настоящая заявка подается совместно с перечнем последовательностей в электронном формате. Перечень последовательностей предоставлен в виде файла под названием BIOL0355WOSEQ_ST25.txt, созданного 26 апреля 2021 г., который имеет размер 1,32 Мбайт. Информация в электронном формате перечня последовательностей включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК ATXN1 в клетке или организме субъекта и, в определенных случаях, снижения количества белка ATXN1 в клетке или организме субъекта. Такие соединения, способы и фармацевтические композиции применимы для купирования по меньшей мере одного симптома или отличительного признака нейродегенеративного заболевания. Такие симптомы и отличительные признаки включают атаксию походки и конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью и глотанием, атрофию мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов. Такие нейродегенеративные заболевания включают спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

Уровень техники

Спиноцеребеллярная атаксия типа 1 (SCA1) представляет собой прогрессирующее и фатальное расстройство, которое поражает 1-2 на 100000 индивидов по всему миру. SCA1 вызвана экспансией CAG-повтора в кодирующей области гена, кодирующего атаксин-1, ATXN1. Накопление мутантного белка атаксина-1 приводит к дегенерации клеток Пуркинье и ядер ствола головного мозга. Симптомы и отличительные признаки SCA1 включают атаксию походки и конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью и глотанием, атрофию мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и стволе головного мозга, выявляемые методом магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), и смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов (смотрите, например, Ju, H., Kokubu, H., and Lim, J., Mol. Neurobiol. 50:866-874, 2014; Ortiz, J. P., Orr, H. T., в Polyglutamine Disorders, Nóbrega, C. and Almeida, L., eds., Advances in Exp. Med. And Biol., 1049: 135-145, 2018).

Специфической терапии для SCA1 не существует, а современные варианты лечения ограничены поддерживающим лечением отдельных симптомов.

В настоящее время отсутствуют приемлемые варианты лечения нейродегенеративных заболеваний, таких как SCA1. Таким образом, целью данного

документа является предоставление соединений, способов и фармацевтических композиций для лечения таких заболеваний.

Сущность изобретения

В данном документе предложены соединения, способы и фармацевтические композиции для снижения количества или активности РНК ATXN1 и, в определенных вариантах осуществления, снижения экспрессии белка ATXN1 в клетке или в организме субъекта. В определенных вариантах осуществления субъект имеет нейродегенеративное заболевание. В определенных вариантах осуществления субъект имеет спиноцеребеллярную атаксию типа 1 (SCA1). В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества или активности РНК ATXN1, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения количества или активности РНК ATXN1, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения белка ATXN1, представляют собой олигомерные соединения. В определенных вариантах осуществления соединения, применимые для снижения белка ATXN1, представляют собой модифицированные олигонуклеотиды.

Также предложены способы, применимые для купирования по меньшей мере одного симптома или отличительного признака нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1. В определенных вариантах осуществления симптом или отличительный признак включает атаксию походки и конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью и глотанием, атрофию мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что и предшествующее общее описание, и последующее подробное описание являются только иллюстративными и пояснительными и не являются ограничительными. В данном документе использование форма единственного числа подразумевает использование формы множественного числа, если конкретно не указано иное. В контексте данного документа использование «или» означает «и/или», если не указано иное. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включает» и «включенный», не является ограничивающим. Кроме того, такие термины, как «элемент» или «компонент» охватывают как элементы, так и компоненты, содержащие одну единицу, и элементы и компоненты, которые содержат более одной субъединицы, если конкретно не указано иное.

Заголовки разделов, используемые в данном описании, предназначены только для организационных целей и не должны толковаться как ограничивающие описанный предмет. Все документы или части документов, процитированные в этой заявке, включая,

но не ограничиваясь этим, патенты, заявки на патенты, статьи, книги, трактаты и записи эталонных последовательностей GenBank, ENSEMBL и NCBI, явным образом включены в данный документ посредством ссылки в отношении обсуждаемых частей документа, а также в полном объеме.

Определения

Если не даны конкретные определения, номенклатура, используемая в связи с описанными в данном документе процедурами и методами аналитической химии, синтетической органической химии, а также медицинской и фармацевтической химии, хорошо известна и широко используется в данной области техники. Там, где это разрешено, все патенты, заявки, опубликованные заявки и другие публикации и другие данные, упоминаемые во всем изобретении, включены в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Если не указано иное, приведенные ниже термины имеют следующие значения:

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В контексте данного документа термин «2’-дезоксинуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2’-H(H) дезоксифуранозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид и содержит 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, который имеет β-D-рибозильную конфигурацию, присутствующую во встречающихся в природе дезоксирибонуклеиновых кислотах (ДНК). В определенных вариантах осуществления 2'-дезоксинуклеозид может содержать модифицированное нуклеиновое основание или может содержать нуклеиновое основание РНК (урацил).

В контексте данного документа «2’-MOE» означает группу 2’-$OCH_2CH_2OCH_3$ вместо группы 2’-OH фуранозильного сахарного фрагмента. «Сахарный фрагмент 2’-MOE» означает сахарный фрагмент с группой 2’-$OCH_2CH_2OCH_3$ вместо группы 2’-OH фуранозильного сахарного фрагмента. Если не указано иное, сахарный фрагмент 2’-MOE находится в β-D-рибозильной конфигурации. «MOE» означает O-метоксиэтил.

В контексте данного документа термин «2’-MOE нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2’-MOE сахарный фрагмент.

В контексте данного документа «2’-OMe» означает группу 2’-OCH_3 вместо группы 2’-OH фуранозильного сахарного фрагмента. «2’-O-метильный сахарный фрагмент» или «2’-OMe сахарный фрагмент» означает сахарный фрагмент с группой 2’-OCH_3 вместо группы 2’-OH фуранозильного сахарного фрагмента. Если не указано иное, сахарный фрагмент 2’-OMe находится в β-D-рибозильной конфигурации.

В контексте данного документа термин «2’-OMe-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2’-OMe сахарный фрагмент.

Используемый в данном документе термин «2'-замещенный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий 2'-замещенный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «2'-замещенный» по отношению к сахарному фрагменту означает сахарный фрагмент, содержащий по меньшей мере одну 2'-замещающую группу,

отличную от H или OH.

В контексте данного документа термин «5-метилцитозин» означает цитозин, модифицированный метильной группой, присоединенной в положении 5. 5-метилцитозин представляет собой модифицированное нуклеиновое основание.

В контексте данного документа термин «введение» означает предоставление фармацевтического агента субъекту.

В контексте данного документа термин «антисмысловая активность» означает любое обнаруживаемое и/или измеримое изменение, связанное с гибридизацией антисмыслового соединения с его целевой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность представляет собой уменьшение количества или экспрессии целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, по сравнению с уровнями целевой нуклеиновой кислоты или уровнями целевого белка в отсутствие антисмыслового соединения.

В контексте данного документа термин «антисмысловое соединение» означает олигомерное соединение, способное обеспечить по меньшей мере одну антисмысловую активность.

В контексте данного документа термин «купирование» в отношении лечения означает улучшение по меньшей мере одного симптома по сравнению с тем же симптомом в отсутствие лечения. В определенных вариантах осуществления купирование представляет собой уменьшение тяжести или частоты симптома или отсрочку наступления или замедление прогрессирования тяжести или частоты симптома. В определенных вариантах осуществления симптом или отличительный признак представляет собой атаксию походки и конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью и глотанием, атрофию мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов.

В контексте данного документа термин «бициклический нуклеозид» или «BNA» означает нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

Используемый в данном документе термин «бициклический сахар» или «бициклический сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, содержащий два кольца, причем второе кольцо образовано через мостик, соединяющий два атома первого кольца, тем самым образуя бициклическую структуру. В определенных вариантах осуществления первое кольцо бициклического сахарного фрагмента представляет собой фуранозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления фуранозильный сахарный фрагмент представляет собой рибозильный фрагмент. В определенных вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент не содержит фуранозильный фрагмент.

В контексте данного документа термин «расщепляемый фрагмент» означает связь или группу атомов, которые расщепляются в физиологических условиях, например,

внутри клетки, животного или человека.

В контексте данного документа термин «комплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает, что по меньшей мере 70% нуклеиновых оснований олигонуклеотида или одной или более его частей и нуклеиновых оснований другой нуклеиновой кислоты или одной или более ее частей способны образовывать водородные связи друг с другом, когда последовательность нуклеиновых оснований олигонуклеотида и другой нуклеиновой кислоты выровнены в противоположных направлениях. В контексте данного документа «комплементарные нуклеиновые основания» означают нуклеиновые основания, которые способны образовывать водородные связи друг с другом. Комплементарные пары нуклеиновых оснований включают аденин (A) и тимин (T), аденин (A) и урацил (U), цитозин (C) и гуанин (G), 5-метилцитозин (mC) и гуанин (G). Комплементарные олигонуклеотиды и/или целевые нуклеиновые кислоты не обязательно должны иметь комплементарные нуклеиновые основания в каждом нуклеозиде. Наоборот, допускаются некоторые несовпадения. В контексте данного документа термин «полностью комплементарный» или «на 100% комплементарный» по отношению к олигонуклеотиду или его части означает, что олигонуклеотид или его часть комплементарны другому олигонуклеотиду или целевой нуклеиновой кислоте в каждом нуклеотидном основании более короткого из двух олигонуклеотидов или в каждом нуклеозиде, если олигонуклеотиды имеют одинаковую длину.

В контексте данного документа термин «конъюгационная группа» означает группу атомов, которая прямо или косвенно присоединена к олигонуклеотиду. Конъюгационные группы включают конъюгационный фрагмент и конъюгационный линкер, который присоединяет конъюгационный фрагмент к олигонуклеотиду.

В контексте данного документа термин «конъюгационный линкер» означает одинарную связь или группу атомов, содержащую по меньшей мере одну связь, которая соединяет конъюгационный фрагмент с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа термин «конъюгационный фрагмент» означает группу атомов, которая присоединена к олигонуклеотиду посредством конъюгационного линкера.

В контексте данного документа термин «смежный» в контексте олигонуклеотида относится к нуклеозидам, нуклеиновым основаниям, сахарным фрагментам или межнуклеозидным связям, которые непосредственно примыкают друг к другу. Например, «смежные нуклеиновые основания» означает нуклеиновые основания, расположенные непосредственно рядом друг с другом.

В контексте данного документа «cEt» означает мостик от 4’ до 2’ вместо 2’OH-группы рибозильного сахарного фрагмента, при этом мостик имеет формулу 4'-$CH(CH_3)$-O-2', а метильная группа мостика находится в S конфигурации. «Сахарный фрагмент cEt» представляет собой бициклический сахарный фрагмент с мостиком от 4’ до 2’ вместо 2’OH-группы рибозильного сахарного фрагмента, при этом мостик имеет формулу 4'-$CH(CH_3)$-O-2', а метильная группа мостика находится в S конфигурации. «cEt» означает

затрудненный этил.

В контексте данного документа термин «cEt-нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий сахарный фрагмент cEt. В контексте данного документа термин «хирально обогащенная популяция» означает множество молекул с идентичной молекулярной формулой, в котором количество или процентное содержание молекул в популяции, которые имеют конкретную стереохимическую конфигурацию в конкретном хиральном центре, превышает количество или процент ожидаемых молекул, которые имеют ту же конкретную стереохимическую конфигурацию в том же конкретном хиральном центре в популяции, если конкретный хиральный центр был стереослучайным. Хирально обогащенные популяции молекул, имеющие несколько хиральных центров внутри каждой молекулы, могут содержать один или несколько стереослучайных хиральных центров. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой модифицированные олигонуклеотиды. В определенных вариантах осуществления молекулы представляют собой соединения, содержащие модифицированные олигонуклеотиды.

В контексте данного документа выражение «хирально контролируемая» в отношении межнуклеозидной связи означает, что хиральность в этой связи обогащена конкретной стереохимической конфигурацией.

В контексте данного документа «дезокси-область» означает область из 5-12 последовательных нуклеотидов, в которой по меньшей мере 70% нуклеозидов являются 2'-β-D-дезоксинуклеозидами. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид выбран из 2'-β-D-дезоксинуклеозида, бициклического нуклеозида и 2'-замещенного нуклеозида. В определенных вариантах осуществления дезокси-область способствует активности РНКазы Н. В определенных вариантах осуществления дезокси-область представляет собой гэп или внутреннюю область гэпмера.

В контексте данного документа термин «гэпмер» означает модифицированный олигонуклеотид, содержащий внутреннюю область, имеющую множество нуклеозидов, которые способствуют расщеплению с помощью РНКазы Н, расположенную между внешними областями, содержащими один или более нуклеозидов, причем содержащиеся во внутренней области нуклеозиды химически отличаются от нуклеозида или нуклеозидов, которые содержатся во внешних областях. Внутренняя область может называться «гэпом», а внешние области могут называться «крыльями». Внутренняя область представляет собой дезокси-область. Позиции внутренней области или гэпа относятся к порядку нуклеозидов внутренней области и нумеруются, начиная с 5'-конца внутренней области. Если не указано иное, «гэпмер» относится к сахарному мотиву. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид гэпа представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид. В определенных вариантах осуществления гэп содержит 2'-замещенный нуклеозид в позиции 1, 2, 3, 4 или 5 гэпа, а остальные нуклеозиды гэпа представляют собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды. В контексте данного документа термин «MOE-гэпмер» означает гэпмер, имеющий гэп, содержащий 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, и

крылья, содержащие 2'-MOE нуклеозиды. В контексте данного документа термин «гэпмер со смешанными крыльями» означает гэпмер, имеющий крылья, содержащие модифицированные нуклеозиды, содержащие по меньшей мере две разные сахарные модификации. Если не указано иное, гэпмер может содержать одну или более модифицированных межнуклеозидных связей и/или одно или более модифицированных нуклеиновых оснований, и такие модификации не обязательно совпадают с профилем сахарных модификаций гэпмера.

В контексте данного документа термин «горячая точка» представляет собой диапазон нуклеиновых оснований целевой нуклеиновой кислоты, который поддается опосредованному олигомерным соединением снижению количества или активности целевой нуклеиновой кислоты.

В контексте данного документа термин «гибридизация» означает спаривание или отжиг комплементарных олигонуклеотидов и/или нуклеиновых кислот. Не ограничиваясь конкретным механизмом, наиболее распространенный механизм гибридизации включает водородную связь, которая может быть водородной связью Уотсона - Крика, Хугстина или обратной водородной связью Хугстина, между комплементарными нуклеиновыми основаниями.

В контексте данного документа термин «межнуклеозидная связь» означает ковалентную связь между смежными нуклеозидами в олигонуклеотиде. В контексте данного документа термин «модифицированная межнуклеозидная связь» означает любую межнуклеозидную связь, отличную от фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. «Фосфоротиоатная межнуклеозидная связь» представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь, в которой один из немостиковых атомов кислорода фосфодиэфирной межнуклеозидной связи замещен атомом серы.

В контексте данного документа термин «линкер-нуклеозид» означает нуклеозид, который прямо или косвенно связывает олигонуклеотид с конъюгационным фрагментом. Линкерные нуклеозиды расположены внутри конъюгационного линкера олигомерного соединения. Линкерные нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотидной части олигомерного соединения, даже если они являются смежными с олигонуклеотидом.

В контексте данного документа термин «небициклический модифицированный сахарный фрагмент» означает модифицированный сахарный фрагмент, который содержит модификацию, такую как заместитель, которая не образует мостик между двумя атомами сахара с образованием второго кольца.

В контексте данного документа термин «ошибочное спаривание» или «некомплементарный» означает нуклеиновое основание первого олигонуклеотида, которое не является комплементарным соответствующему основанию второго олигонуклеотида или целевой нуклеиновой кислоты, когда первый и второй олигонуклеотид выровнены.

В контексте данного документа «мотив» означает паттерн немодифицированных и/или модифицированных сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и/или

межнуклеозидных связей в олигонуклеотиде.

В контексте данного документа термин «нуклеиновое основание» означает немодифицированное нуклеиновое основание или модифицированное нуклеиновое основание. В контексте данного документа «немодифицированное нуклеиновое основание» означает аденин (A), тимин (T), цитозин (C), урацил (U) или гуанин (G). В контексте данного документа термин «модифицированное нуклеиновое основание» означает группу атомов, отличных от немодифицированных A, T, C, U или G, способных образовывать пары по меньшей мере с одним немодифицированным нуклеиновым основанием. «5-метилцитозин» представляет собой модифицированное нуклеиновое основание. Универсальное основание представляет собой модифицированное нуклеиновое основание, которое может спариваться с любым из пяти немодифицированных нуклеиновых оснований. Используемый в данном документе термин «последовательность азотистых оснований» означает порядок смежных азотистых оснований в целевой нуклеиновой кислоте или олигонуклеотиде, не зависящий от какой-либо модификации сахара или модификации межнуклеозидной связи.

В контексте данного документа термин «нуклеозид» означает соединение или фрагмент соединения, содержащие нуклеиновое основание и сахарный фрагмент. Нуклеиновое основание и сахарный фрагмент, каждый независимо, являются немодифицированными или модифицированными. В контексте данного документа термин «модифицированный нуклеозид» означает нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание и/или модифицированный сахарный фрагмент. Модифицированные нуклеозиды включают нуклеозиды, в которых отсутствует азотистое основание. «Связанные нуклеозиды» представляют собой нуклеозиды, которые соединены в непрерывную последовательность (т. е. между связанными нуклеозидами отсутствуют дополнительные нуклеозиды).

В контексте данного документа термин «олигомерное соединение» означает олигонуклеотид и необязательно один или более дополнительных элементов, таких как конъюгатная группа или концевая группа. Олигомерное соединение может быть спарено со вторым олигомерным соединением, которое комплементарно первому олигомерному соединению или может быть не спарено. «Одноцепочечное олигомерное соединение» представляет собой неспаренное олигомерное соединение. Термин «олигомерный дуплекс» означает дуплекс, образованный двумя олигомерными соединениями, имеющими комплементарные последовательности нуклеиновых оснований. Каждое олигомерное соединение олигомерного дуплекса может называться «дуплексным олигомерным соединением».

В контексте данного документа термин «олигонуклеотид» означает нить связанных нуклеозидов, соединенных посредством межнуклеозидных связей, где каждый нуклеозид и межнуклеозидная связь могут быть модифицированными или немодифицированными. Если не указано иное, олигонуклеотиды состоят из 8-50 связанных нуклеозидов. Используемый в данном документе термин «модифицированный олигонуклеотид»

означает олигонуклеотид, где по меньшей мере один нуклеозид или межнуклеозидная связь модифицированы. Используемый в данном документе термин «немодифицированный олигонуклеотид» означает олигонуклеотид, который не содержит каких-либо модификаций нуклеозидов или модификаций межнуклеозидных связей.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель» означает любое вещество, подходящее для применения при введении субъекту. Некоторые такие носители позволяют составлять фармацевтические композиции в виде, например, таблеток, пилюль, драже, капсул, жидкостей, гелей, сиропов, взвесей, суспензии и пастилки для перорального приема субъектом. В определенных вариантах осуществления фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель представляет собой стерильную воду, стерильный физиологический раствор, стерильный буферный раствор или стерильную искусственную цереброспинальную жидкость.

В контексте данного документа термин «фармацевтически приемлемые соли» означает физиологически и фармацевтически приемлемые соли соединений. Фармацевтически приемлемые соли сохраняют необходимую биологическую активность исходного соединения и не оказывают на него нежелательного токсического воздействия.

В контексте данного документа термин «фармацевтическая композиция» означает смесь веществ, подходящих для введения субъекту. Например, фармацевтическая композиция может содержать олигомерное соединение и стерильный водный раствор. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция проявляет активность в анализе свободного поглощения в определенных клеточных линиях.

В контексте данного документа термин «пролекарство» означает терапевтический агент в форме вне организма, которая превращается в другую форму внутри организма субъекта или его клеток. Обычно преобразование пролекарства в организме субъекта облегчается действием ферментов (например, эндогенного или вирусного фермента) или химических веществ, присутствующих в клетках или тканях, и/или физиологических условий.

В контексте данного документа термин «уменьшение количества или активности» относится к снижению или блокированию экспрессии или активности по сравнению с транскрипционной экспрессией или активностью в необработанном или контрольном образце и необязательно указывает на тотальное устранение экспрессии или активности.

В контексте данного документа термин «РНК» означает РНК-транскрипт и включает пре-мРНК и зрелую мРНК, если не указано иное.

В контексте данного документа термин «соединение для РНКи» означает антисмысловое соединение, которое действует, по меньшей мере частично, посредством RISC или Ago2 на модуляцию целевой нуклеиновой кислоты и/или белка, кодируемого целевой нуклеиновой кислотой. Соединения для РНКи включают, но не ограничиваясь ими, двухцепочечную миРНК, одноцепочечную РНК (оуРНК) и микроРНК, включая имитаторы микроРНК. В определенных вариантах осуществления соединение для РНКи

модулирует количество, активность и/или сплайсинг целевой нуклеиновой кислоты. Термин соединение для РНКи исключает антисмысловые соединения, которые действуют посредством РНКазы Н.

В контексте данного документа термин «самокомплементарный» по отношению к олигонуклеотиду означает олигонуклеотид, который по меньшей мере частично гибридизируется с самим собой.

В контексте данного документа термин «стандартный in vitro анализ» или «стандартный клеточный анализ»означает анализ, описанный в примере 1, и его приемлемые вариации.

В контексте данного документа термин «стандартный in vivo анализ» означает анализ, описанный в примере 6, и его приемлемые вариации.

В контексте данного документа термин «стереослучайный хиральный центр» в контексте совокупности молекул идентичной молекулярной формулы означает хиральный центр, имеющий случайную стереохимическую конфигурацию. Например, в популяции молекул, содержащих стереослучайный хиральный центр, число молекул, имеющих (S)-конфигурацию стереослучайного хирального центра, может быть, но не обязательно, таким же, как число молекул, имеющих (R)-конфигурацию стереослучайного хирального центра. Стереохимическая конфигурация хирального центра считается случайной, если она является результатом способа синтеза, который не предназначен для контроля стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления стереослучайный хиральный центр представляет собой стереослучайную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

В контексте данного документа термин «субъект» означает человека или отличное от человека животное.

В контексте данного документа термин «сахарный фрагмент» означает немодифицированный сахарный фрагмент или модифицированный сахарный фрагмент. В контексте данного документа термин «немодифицированный сахарный фрагмент» означает 2’-OH(H) β-D-рибозильный фрагмент, встречающийся в РНК («немодифицированный сахарный фрагмент РНК»), или 2’-H(H) β-D-дезоксирибозильный фрагмент, встречающийся в ДНК («немодифицированный сахарный фрагмент ДНК»). Немодифицированные сахарные фрагменты имеют по одному водороду в каждом из положений 1’, 3’ и 4’, кислород в положении 3’ и два атома водорода в положении 5’. В контексте данного документа термин «модифицированный сахарный фрагмент» или «модифицированный сахар» означает модифицированный фуранозильный сахарный фрагмент или заменитель сахара.

В контексте данного документа термин «заменитель сахара» означает модифицированный сахарный фрагмент, отличающийся от фуранозильного фрагмента, который может связывать нуклеиновое основание с другой группой, такой как межнуклеозидная связь, конъюгационная группа или концевая группа в олигонуклеотиде. Модифицированные нуклеозиды, содержащие заменители сахаров, могут быть включены

в одном или более положениях внутри олигонуклеотида, и такие олигонуклеотиды способны гибридизироваться с комплементарными олигомерными соединениями или целевыми нуклеиновыми кислотами.

В контексте данного документа «симптом или отличительный признак» означает любую физическую особенность или результат теста, которые указывают на наличие или степень заболевания или нарушения. В определенных вариантах осуществления симптом очевиден для субъекта или для профессионального медицинского работника, осматривающего или исследующего указанного субъекта. В определенных вариантах осуществления отличительный признак очевиден при инвазивном диагностическом тестировании, включая, но не ограничиваясь ими, посмертные тесты. В определенных вариантах осуществления отличительный признак очевиден при МТР-сканировании головного мозга.

В контексте данного документа термины «целевая нуклеиновая кислота» и «целевая РНК» означают нуклеиновую кислоту, для которой сконструировано антисмысловое соединение.

В контексте данного документа термин «целевая область» означает часть целевой нуклеиновой кислоты, для которой олигомерное соединение сконструировано с целью гибридизации.

В контексте данного документа термин «концевая группа» означает химическую группу или группу атомов, которые ковалентно связаны с концом олигонуклеотида.

В контексте данного документа термин «терапевтически эффективное количество» означает количество фармацевтического агента, которое обеспечивает терапевтический эффект для субъекта. Например, терапевтически эффективное количество улучшает симптом или отличительный признак заболевания.

ОПРЕДЕЛЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

В настоящем изобретении предложены следующие неограничивающие пронумерованные варианты осуществления:

Вариант осуществления 1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, при этом последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 90% комплементарной участку нуклеиновой кислоты ATXN1 эквивалентной длины, а модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахарного фрагмента и модифицированной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 2. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3624 или 3655.

Вариант осуществления 3. Олигомерное соединение, содержащее

модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16 или 17 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 3625-3654 или 3656-3669.

Вариант осуществления 4. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или по меньшей мере 20 смежных нуклеиновых оснований, комплементарных:

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5472-5552 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5906-6005 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 7868-7911 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 8481-8514 в SEQ ID NO: 1; или

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 446679-446706 в SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 5. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов и имеющий последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 или по меньшей мере 17 смежных нуклеиновых оснований последовательности, выбранной из:

SEQ ID NO: 196, 274, 352, 430, 508, 2578, 2655, 2732, 2809, 2886, 2963, 3121, 3122, 3190, 3191, 3192, 3262, 3330, 3331, 3332, 3401, 3402, 3575, 3577, 3620, 3624, 3638-3640, 3653-3655, 3662, 3665, 3669;

SEQ ID No: 42, 120, 198, 276, 509, 587, 2502, 2579, 2656, 2733, 2810, 2887, 2964, 3585, 3588-3590, 3615, 3618, 3622, 3657, 3660, 3661, 3663, 3664, 3666-3668;

SEQ ID No: 48, 126, 2044, 2121;

SEQ ID No: 128, 206, 284, 1045, 1122, 1199 и 1276; или

SEQ ID No: 2475, 2552, 2629, 2706, 2783, 3627-3630, 3644.

Вариант осуществления 6. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-5, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая является по меньшей мере на 80%, 85%, 90%, 95% или 100% комплементарной последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO:

6 при измерении по всей последовательности нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 7. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-6, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид.

Вариант осуществления 8. Олигомерное соединение по варианту осуществления 7, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 9. Олигомерное соединение по варианту осуществления 8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 10. Олигомерное соединение по варианту осуществления 9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий бициклический сахарный фрагмент, имеющий мостик 2'-4', при этом мостик 2'-4' выбран из $-O-CH_2-$; и $-O-CH(CH_3)-$.

Вариант осуществления 11. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 7-10, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 12. Олигомерное соединение по варианту осуществления 11, отличающееся тем, что небициклический модифицированный сахарный фрагмент представляет собой сахарный фрагмент 2’-MOE или модифицированный сахарный фрагмент 2’-OMe.

Вариант осуществления 13. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 7-8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий суррогат сахара.

Вариант осуществления 14. Олигомерное соединение по варианту осуществления 13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере один модифицированный нуклеозид, содержащий суррогат сахара, выбранный из морфолино и ПНК.

Вариант осуществления 15. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-8 или 11-14, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид не содержит бициклический сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 16. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-15, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид представляет собой гэпмер.

Вариант осуществления 17. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент, содержащий:

5’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит 2’-дезоксифуранозильный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 18. Олигомерное соединение по варианту осуществления 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент, содержащий:

5’-область, состоящую из 6 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов центральной области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 19. Олигомерное соединение по варианту осуществления 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент, содержащий:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов центральной области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 20. Олигомерное соединение по варианту осуществления 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области содержит или представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов центральной области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 21. Олигомерное соединение по варианту осуществления 17, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов центральной

области; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области содержит сахарный фрагмент 2’-MOE, каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а каждый из нуклеозидов центральной области содержит 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 22. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент, содержащий:

5’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент,

а центральная область имеет следующую формулу:

(Nd)(Nx)(Nd)n,

где Nx представляет собой нуклеозид 2’-OMe, а каждый Nd представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно от 6 до 8.

Вариант осуществления 23. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-16, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет сахарный фрагмент, содержащий:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов 5’-области;

центральную область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов центральной области; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt,

а центральная область имеет следующую формулу:

(Nd)(Nx)(Nd)n

где Nx представляет собой нуклеозид 2’-OMe, а каждый Nd представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно 7.

Вариант осуществления 24. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 25. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 26. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24 или 25, отличающееся тем, что модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 27. Олигомерное соединение по варианту осуществления 24 или 26, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 28. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 24, 26 или 27, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь независимо выбрана из фосфодиэфирной межнуклеозидной связи или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 29. Олигомерное соединение по вариантам осуществления 1-24 или 26-28, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет мотив межнуклеозидной связи, выбранный из: soooss sssssssssssssooss, sssossssssssssosss, sssossssssssssoss или soooooss sssssssssoss; где

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь и o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 30. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-29, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

Вариант осуществления 31. Олигомерное соединение по варианту осуществления 30, отличающееся тем, что модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 32. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-31, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 12-22, 12-20, 14-18, 16-18, 14-20, 15-17, 15-25, 16-20 или 17-20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 33. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, 4-19, 22 или 24-31, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 18-22 или 18-20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 34. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-17 или 20-32, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 35. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-2, 4-19, 22 или 24-31, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 36. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-35, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 37. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-35, содержащее конъюгационную группу, содержащую конъюгационный фрагмент и конъюгационный линкер.

Вариант осуществления 38. Олигомерное соединение по варианту осуществления 37, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

Вариант осуществления 39. Олигомерное соединение по варианту осуществления 37, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.

Вариант осуществления 40. Олигомерное соединение по варианту осуществления 37, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1-3 линкерных нуклеозида.

Вариант осуществления 41. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 37-40, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 42. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 37-40, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 43. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-35 или 37-42, содержащее концевую группу.

Вариант осуществления 44. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-43, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

Вариант осуществления 45. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-39 или 41-42, отличающееся тем, что олигомерное соединение не содержит линкерных нуклеозидов.

Вариант осуществления 46. Олигомерный дуплекс, содержащий олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-43 или 45.

Вариант осуществления 47. Антисмысловое соединение, содержащее или состоящее из олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 1-45 или олигомерного дуплекса по варианту осуществления 46.

Вариант осуществления 48. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-45 или олигомерный дуплекс по варианту осуществления 46 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 49. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 48, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость.

Вариант осуществления 50. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 49, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

Вариант осуществления 51. Способ, включающий введение субъекту фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 48-50.

Вариант осуществления 52. Способ лечения связанного с ATXN1 заболевания, включающий введение индивиду, имеющему или подверженному риску развития

связанного с ATXN1 заболевания, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 48-50; и, таким образом, лечение связанного с ATXN1 заболевания.

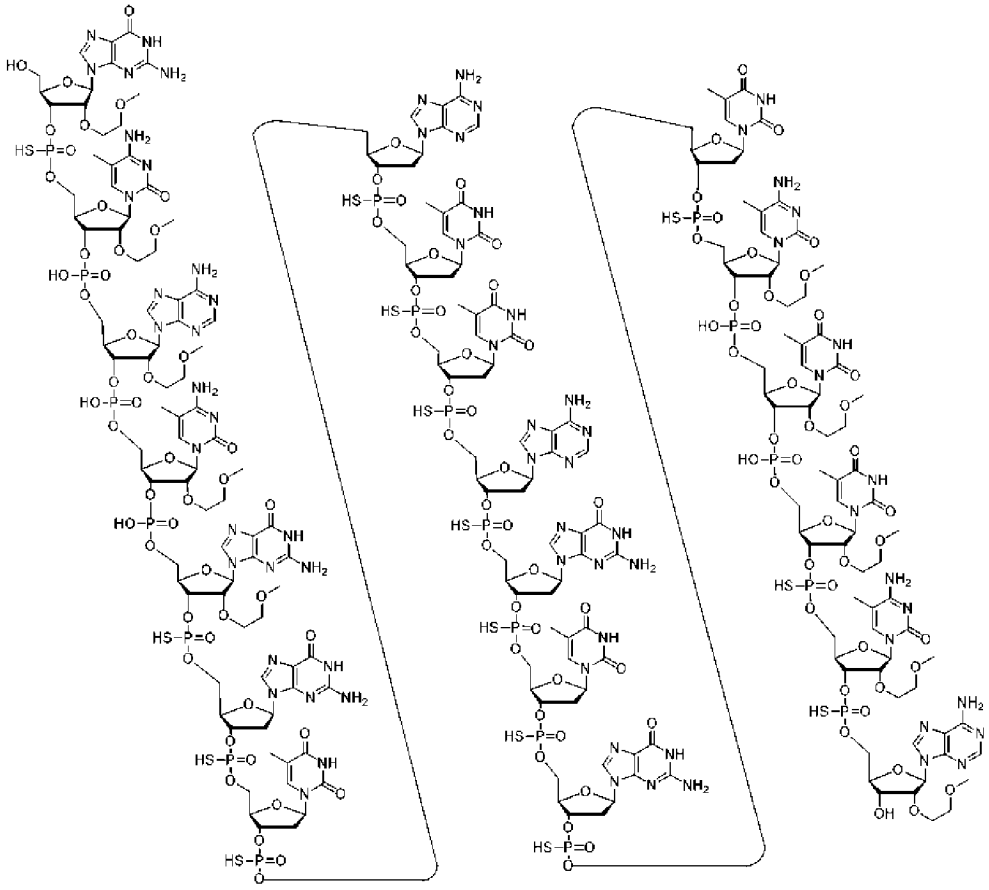
Вариант осуществления 53. Способ по варианту осуществления 52, отличающийся тем, что связанное с ATXN1 заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

Вариант осуществления 54. Способ по любому из вариантов осуществления 51-52, отличающийся тем, что происходит купирование по меньшей мере одного симптома или отличительного признака связанного с ATXN1 заболевания.

Вариант осуществления 55. Способ по варианту осуществления 54, отличающийся тем, что симптом или отличительный признак представляет собой атаксию походки или конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью или глотанием, атрофию мозжечка и/или ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и/или стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) или смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов.

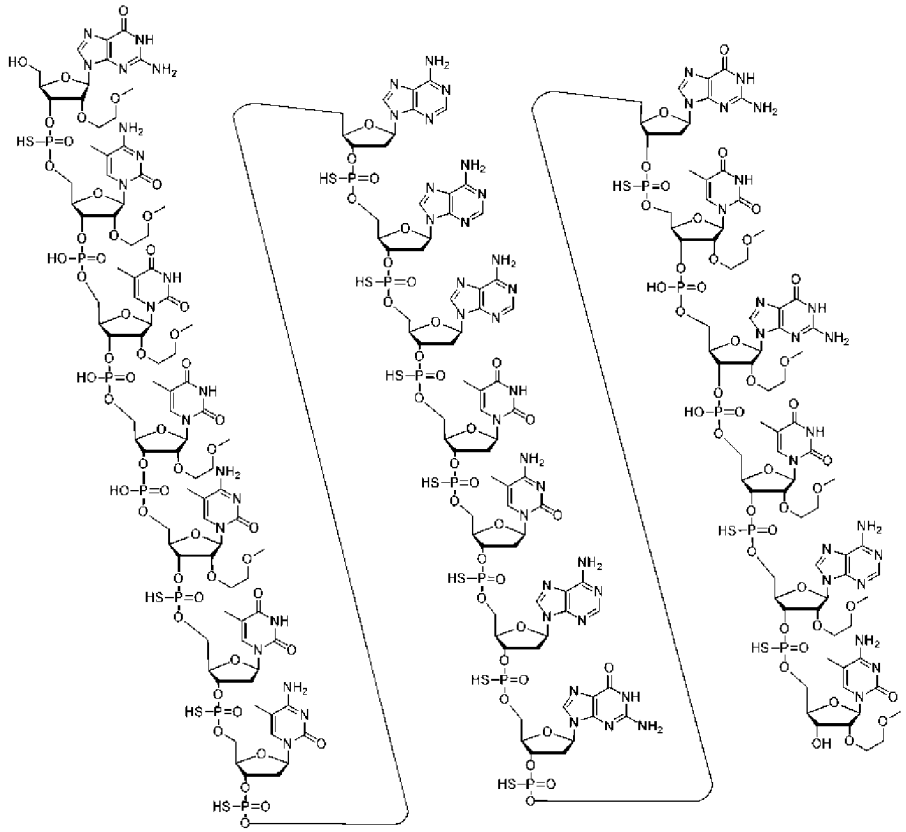
Вариант осуществления 56. Способ по любому из вариантов осуществления 51-53, отличающийся тем, что у индивида снижены уровни ATXN1.

Вариант осуществления 57. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



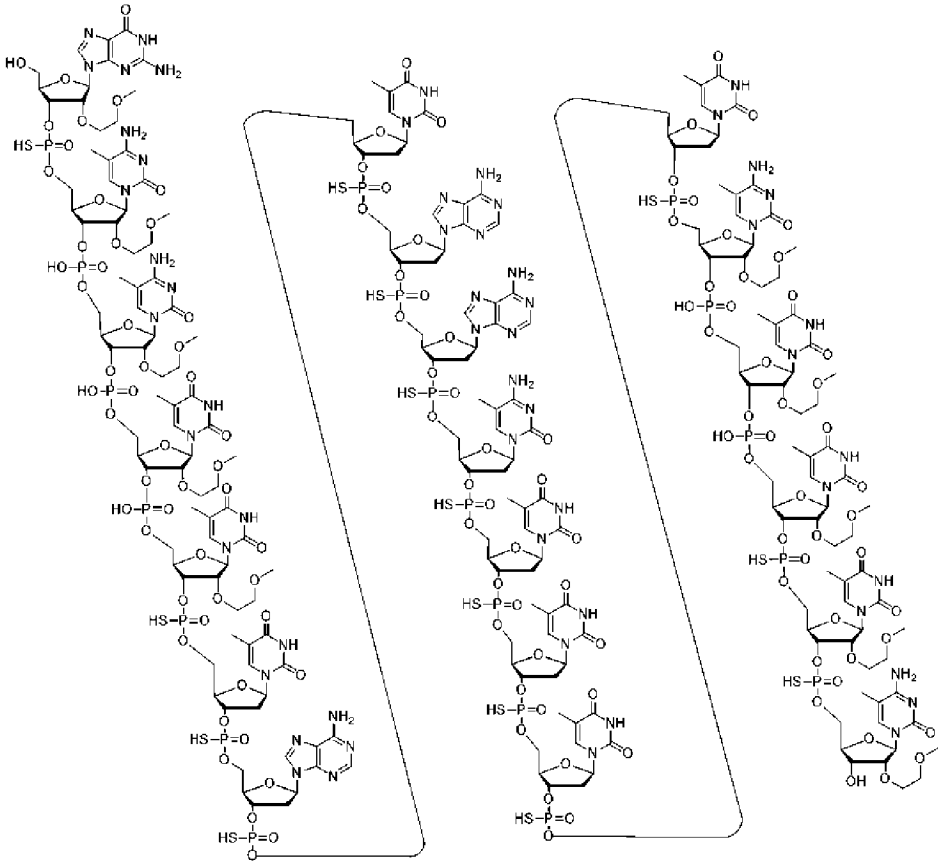
(SEQ ID NO: 126), или его соль.

Вариант осуществления 58. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



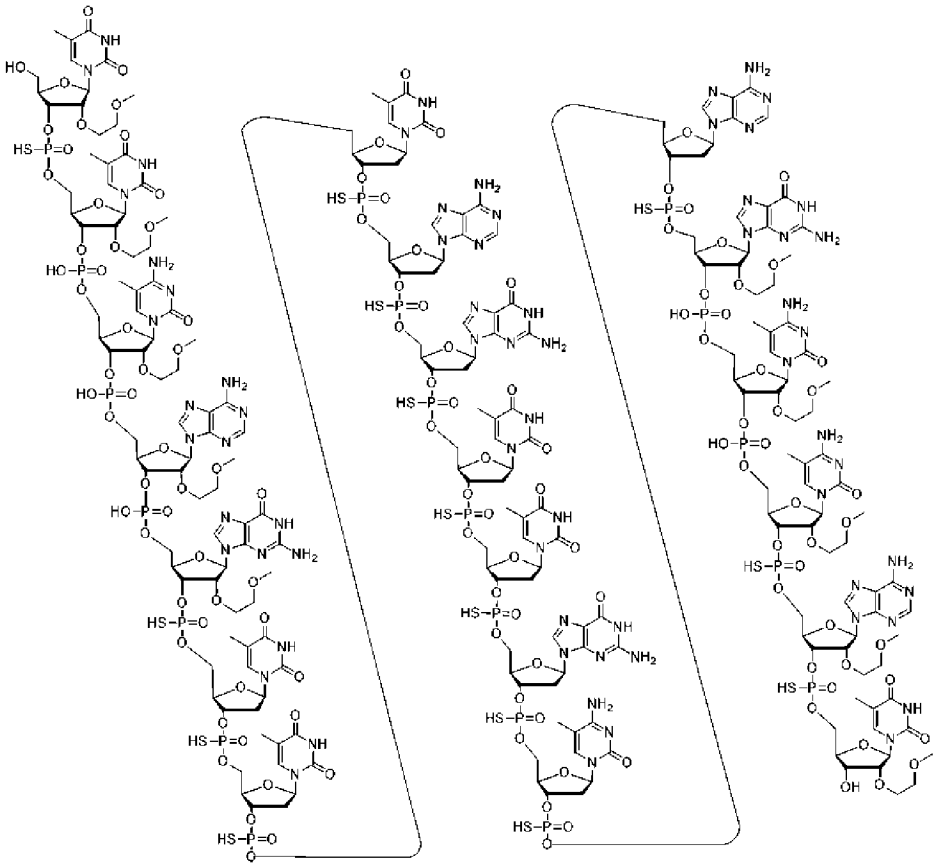
(SEQ ID NO: 1045), или его соль.

Вариант осуществления 59. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



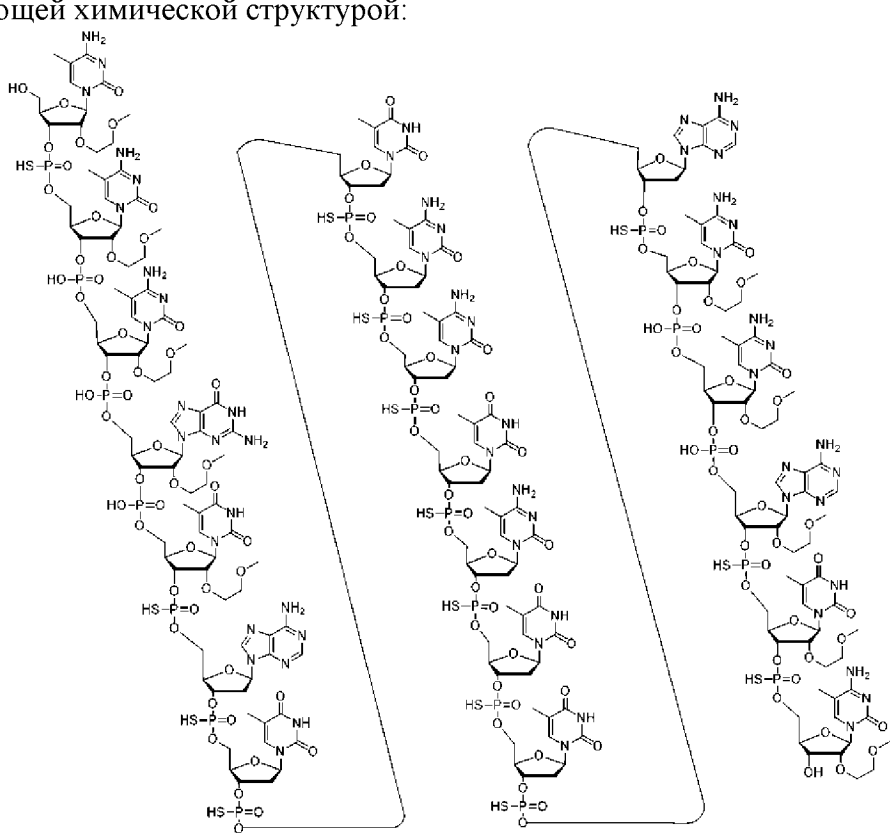
(SEQ ID NO: 2552), или его соль.

Вариант осуществления 60. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



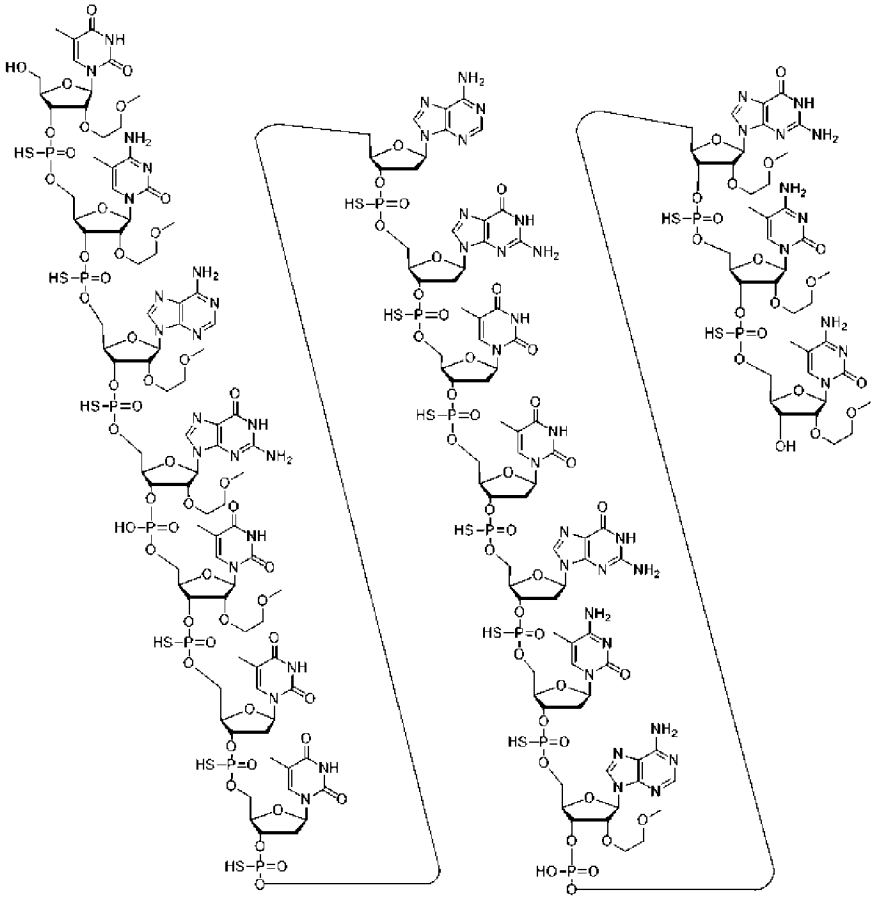
(SEQ ID NO: 3190), или его соль.

Вариант осуществления 61. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



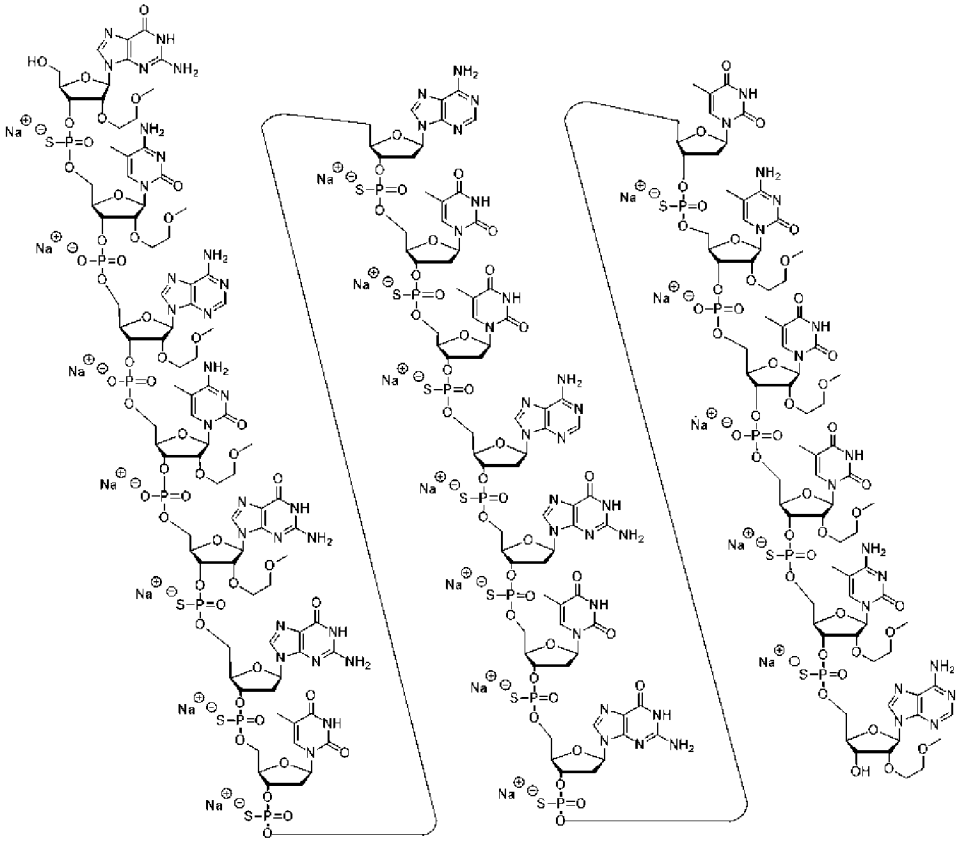
(SEQ ID NO: 3590), или его соль.

Вариант осуществления 62. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



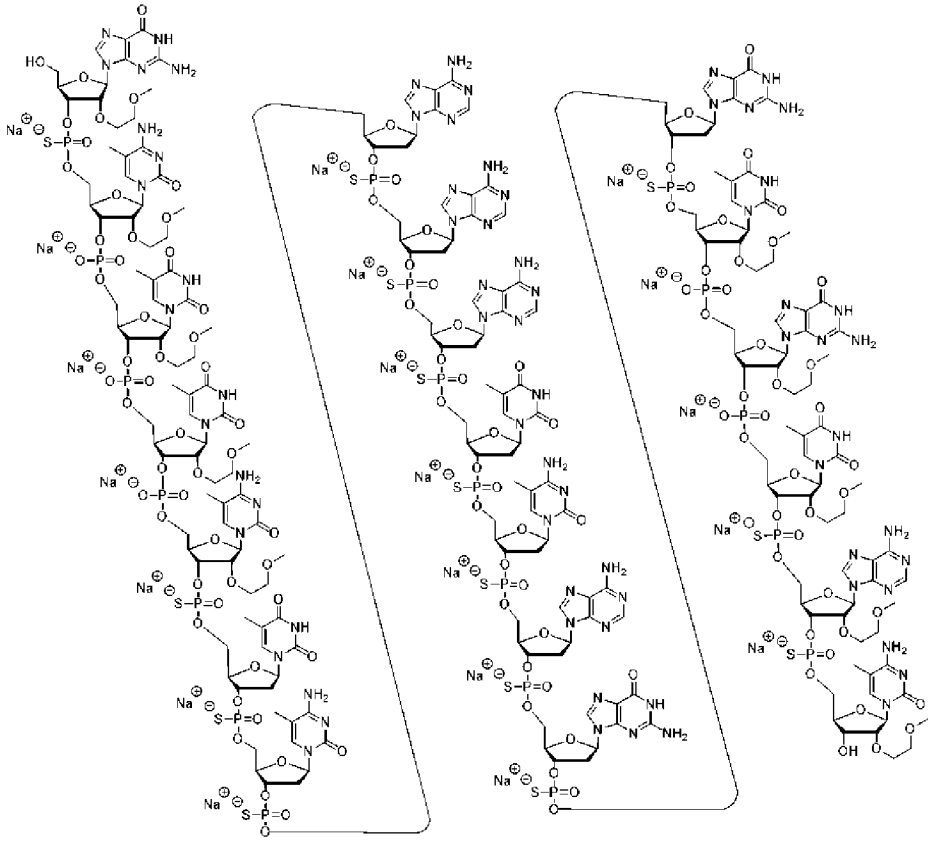
(SEQ ID NO: 3638), или его соль.

Вариант осуществления 63. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



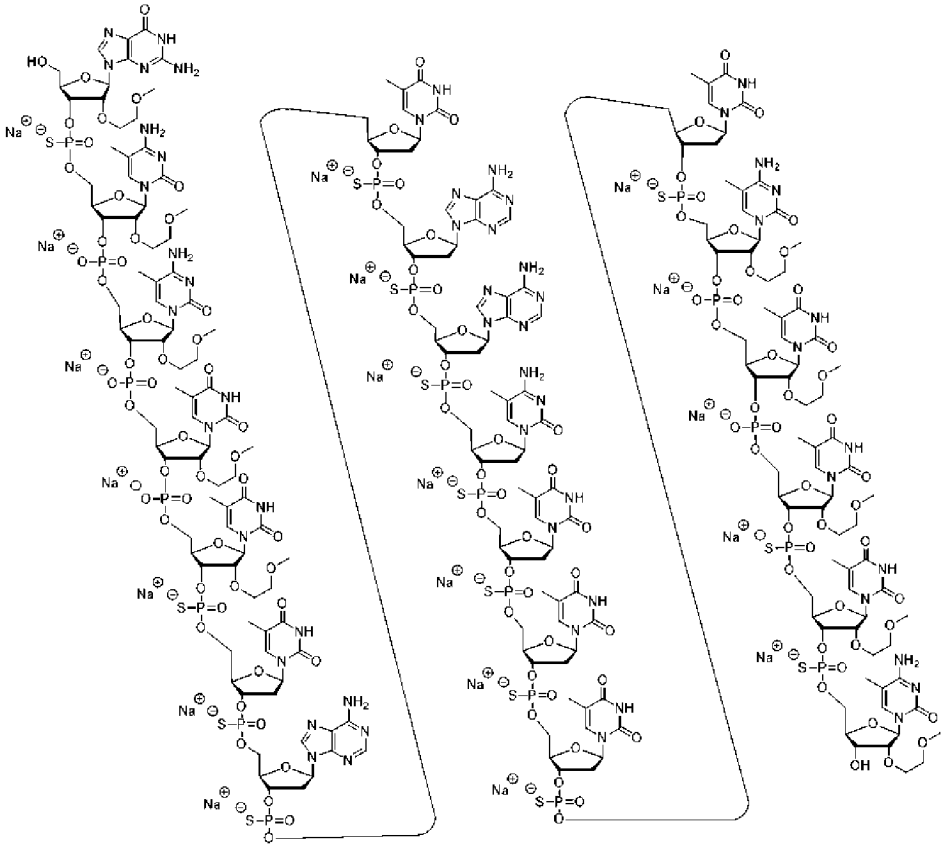
(SEQ ID NO: 126).

Вариант осуществления 64. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



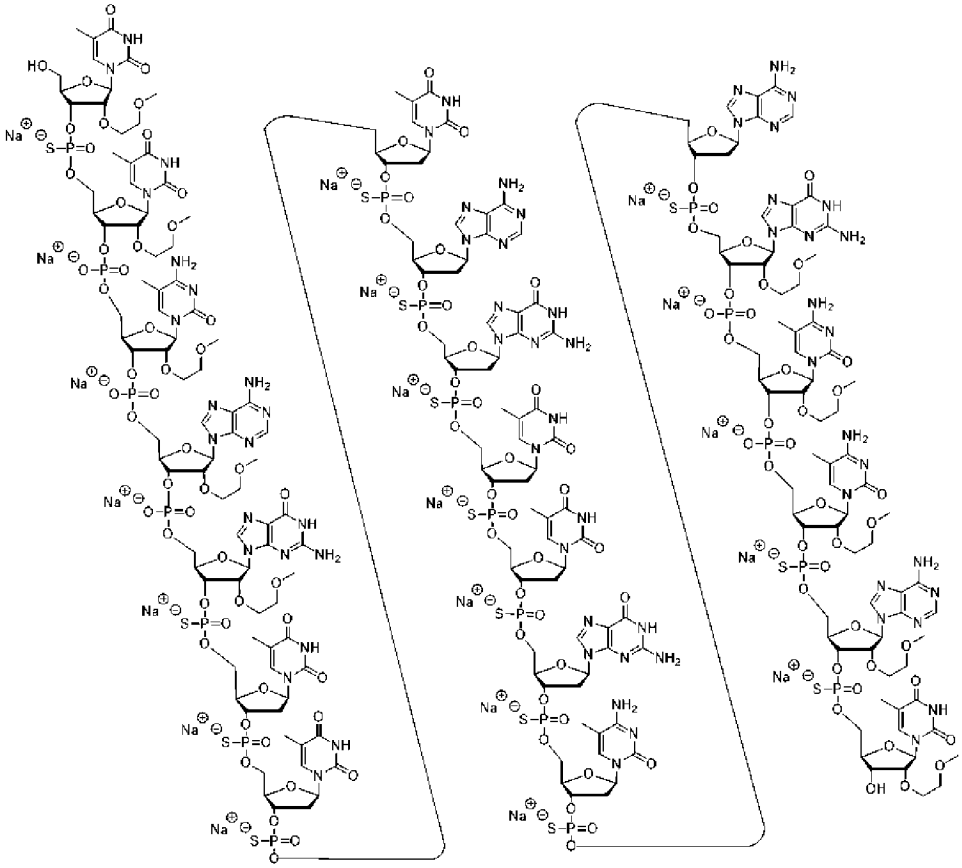
(SEQ ID NO: 1045).

Вариант осуществления 65. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



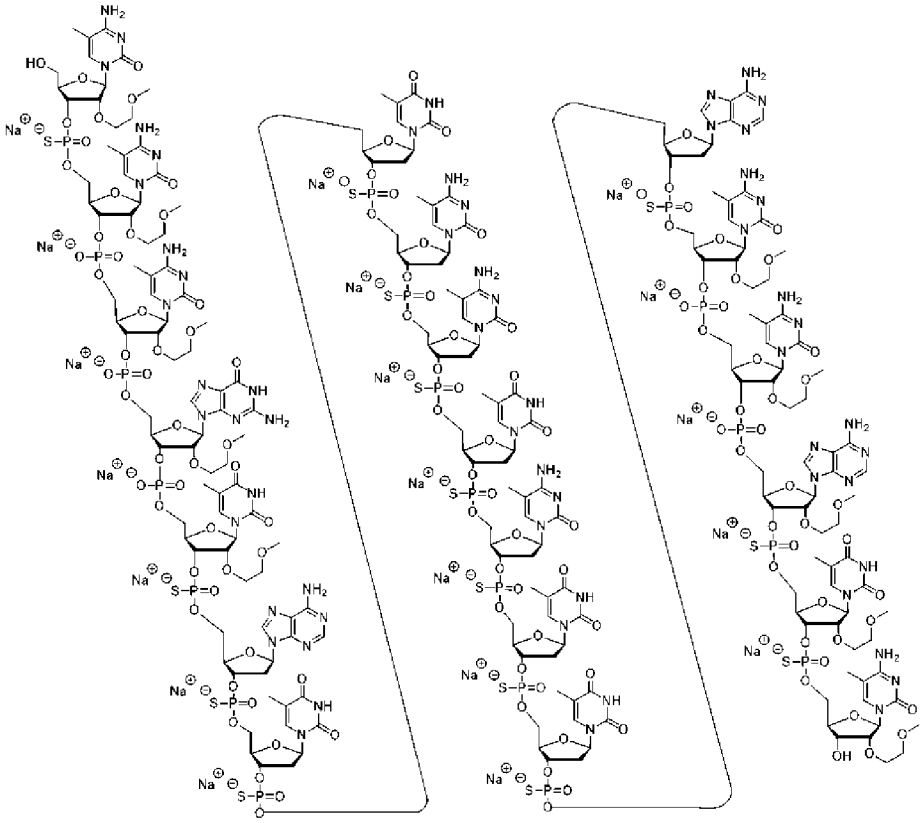
(SEQ ID NO: 2552).

Вариант осуществления 66. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



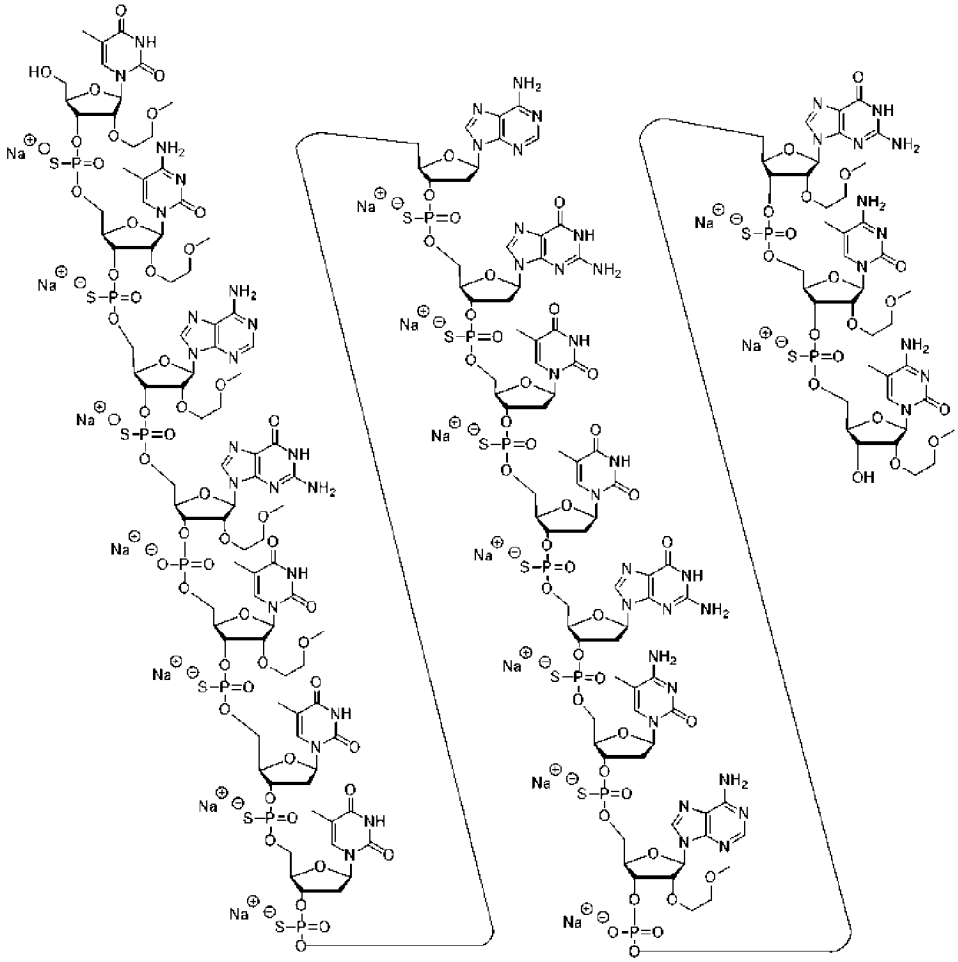
(SEQ ID NO: 3190).

Вариант осуществления 67. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590).

Вариант осуществления 68. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638).

Вариант осуществления 69. Модифицированный олигонуклеотид варианту осуществления 57-62, который представляет собой натриевую соль или калиевую соль.

Вариант осуществления 70. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Ges Gds Tds Ads Tds Tds Ads Gds Tds Gds Tds ^{m}Ceo Teo Tes ^{m}Ces Ae (SEQ ID NO: 126), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 71. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Teo Teo ^{m}Ces Tds ^{m}Cds Ads Ads Ads Tds ^{m}Cds Ads Gds Gds Teo Geo Tes Aes mCe (SEQ ID NO: 1045), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 72. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo ^{m}Ceo Teo Tes Tds Ads Tds Ads Ads ^{m}Cds Tds Tds Tds Tds ^{m}Ceo Teo Tes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 2552), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 73. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes Teo ^{m}Ceo Aeo Ges Tds Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Ads Geo ^{m}Ceo ^{m}Ces Aes Te (SEQ ID NO: 3190), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 74. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

^{m}Ces ^{m}Ceo ^{m}Ceo Geo Tes Ads Tds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Tds Tds Ads ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3590), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 75. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes ^{m}Ces Aes Geo Tes Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Aeo Ges ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3638), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 76. Соединение по любому из вариантов осуществления 73-78, содержащее модифицированный олигонуклеотид, ковалентно связанный с конъюгационной группой.

Вариант осуществления 77. Хирально обогащенная популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 57-68, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

Вариант осуществления 78. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 77, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую (Sp)- или (Rp)-конфигурацию.

Вариант осуществления 79. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 77, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 80. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 77, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими (Rp)-конфигурацию в одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и (Sp)-конфигурацию в каждой из оставшихся фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.

Вариант осуществления 81. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 77, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные

межнуклеозидные связи в Sp-, Sp- и Rp-конфигурациях в направлении от 5’ к 3’.

Вариант осуществления 82. Популяция модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 57-68, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

Вариант осуществления 83. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию модифицированных олигонуклеотидов по любому из вариантов осуществления 77-82 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 84. Фармацевтическая композиция по любому из вариантов осуществления 62-75 и фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

Вариант осуществления 85. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 84, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой искусственную цереброспинальную жидкость или фосфатно-солевой буфер.

Вариант осуществления 86. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 85, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственную цереброспинальную жидкость или фосфатно-солевой буфер.

Вариант осуществления 87. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, при этом последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной участку нуклеиновой кислоты ATXN1 эквивалентной длины, а модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахарного фрагмента и модифицированной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 88. Олигомерное соединение по варианту осуществления 87, отличающееся тем, что нуклеиновая кислота ATXN1 имеет последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

Вариант осуществления 89. Олигомерное соединение по варианту осуществления 87 или варианту осуществления 88, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку в пределах нуклеиновых оснований:

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5472-5552 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5906-6005 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 7868-7911 в

SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 8481-8514 в SEQ ID NO: 1; или

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 446679-446706 в SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 90. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-89, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку в пределах нуклеиновых оснований:

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5489-5508 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5491-5507 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5912-5931 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 7892-7911 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 8481-8500 в SEQ ID NO: 1; или

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 446680-446699 в SEQ ID NO: 2.

Вариант осуществления 91. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-90, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или 100% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновой кислоты ATXN1.

Вариант осуществления 92. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3624 или 3655.

Вариант осуществления 93. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16 или 17 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 3625-3654 или 3656-3669.

Вариант осуществления 94. Олигомерное соединение по варианту осуществления 92 или 93, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность

нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3669.

Вариант осуществления 95. Олигомерное соединение по варианту осуществления 94, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3669.

Вариант осуществления 96. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 92-95, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 или по меньшей мере 17 смежных нуклеиновых оснований последовательности, выбранной из:

SEQ ID NO: 196, 274, 352, 430, 508, 2578, 2655, 2732, 2809, 2886, 2963, 3121, 3122, 3190, 3191, 3192, 3262, 3330, 3331, 3332, 3401, 3402, 3575, 3577, 3620, 3624, 3638-3640, 3653-3655, 3662, 3665, 3669;

SEQ ID No: 42, 120, 198, 276, 509, 587, 2502, 2579, 2656, 2733, 2810, 2887, 2964, 3585, 3588-3590, 3615, 3618, 3622, 3657, 3660, 3661, 3663, 3664, 3666-3668;

SEQ ID No: 48, 126, 2044, 2121;

SEQ ID No: 128, 206, 284, 1045, 1122, 1199 и 1276; или

SEQ ID No: 2475, 2552, 2629, 2706, 2783, 3627-3630, 3644.

Вариант осуществления 97. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 92-95, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 или 17 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 3638.

Вариант осуществления 98. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 92-95, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 126, 1045, 2552, 3190 или 3590.

Вариант осуществления 99. Олигомерное соединение по варианту осуществления 97 или 98, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17-30 связанных нуклеозидов оснований и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований любой из 126, 1045, 2552, 3190, 3590 или 3638.

Вариант осуществления 100. Олигомерное соединение по варианту осуществления

99, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований любой из 126, 1045, 2552, 3190, 3590 или 3638.

Вариант осуществления 101. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 92-100, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или 100% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновой кислоты ATXN1, при этом нуклеиновая кислота ATXN1 имеет последовательность нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6.

Вариант осуществления 102. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-101, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 103. Олигомерное соединение по варианту осуществления 102, отличающееся тем, что модифицированный сахарный фрагмент содержит бициклический сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 104. Олигомерное соединение по варианту осуществления 103, отличающееся тем, что бициклический сахарный фрагмент содержит мостик 2'-4', выбранный из $-O-CH_2-$ и $-O-CH(CH_3)-$.

Вариант осуществления 105. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 102-104, отличающееся тем, что модифицированный нуклеозид содержит небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 106. Олигомерное соединение по варианту осуществления 105, отличающееся тем, что небициклический модифицированный сахарный фрагмент представляет собой сахарный фрагмент 2’-MOE или модифицированный сахарный фрагмент 2’-OMe.

Вариант осуществления 107. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 102-106, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит суррогат сахара.

Вариант осуществления 108. Олигомерное соединение по варианту осуществления 107, отличающееся тем, что суррогат сахара выбран из морфолино и ПНК.

Вариант осуществления 109. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-102 или 105-108, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид не содержит бициклический сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 110. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-109, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 111. Олигомерное соединение по варианту осуществления 110, отличающееся тем, что по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 112. Олигомерное соединение по варианту осуществления 110 или 111, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 113. Олигомерное соединение по варианту осуществления 112, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 114. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 110-111, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 115. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-109, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 116. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-115, отличающееся тем, что по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17 или по меньшей мере 18 межнуклеозидных связей модифицированного олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи.

Вариант осуществления 117. Олигомерное соединение по варианту осуществления 116, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет мотив межнуклеозидной связи, выбранный из: sooosssssssssssssssooss, sssossssssssssssssosss, sssossssssssssssoss или sooooossssssssssssoss; где

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь и o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 118. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-117, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

Вариант осуществления 119. Олигомерное соединение по варианту осуществления 118, отличающееся тем, что модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 120. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 1-33, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит дезокси-область, состоящую из 5-12 смежных 2’-дезоксинуклеозидов.

Вариант осуществления 121. Олигомерное соединение по варианту осуществления 120, отличающееся тем, что каждый нуклеозид дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 122. Олигомерное соединение по варианту осуществления 120 или 121, отличающееся тем, что дезокси-область состоит из 6, 7, 8, 9, 10 или 6-10

связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 123. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 120-122, отличающееся тем, что каждый нуклеозид, непосредственно смежный с дезокси-областью, содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 124. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 120-122, отличающееся тем, что дезокси-область фланкируется с 5'-стороны 5'-областью, состоящей из 1-6 связанных нуклеозидов 5'-области, и с 3'-стороны 3' внешней областью, состоящей из 1-6 связанных нуклеозидов 3'-области; при этом

3'-крайний нуклеозид 5'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент; и

5'-крайний нуклеозид 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 125. Олигомерное соединение по варианту осуществления 124, отличающееся тем, что каждый нуклеозид 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 126. Олигомерное соединение по варианту осуществления 124 или 125, отличающееся тем, что каждый нуклеозид 5'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 127. Олигомерное соединение по варианту осуществления 120-126, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5'-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов; и

3'-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 128. Олигомерное соединение по варианту осуществления 127, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет:

5'-область, состоящую из 6 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов; и

3'-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области представляет собой нуклеозид 2'-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 129. Олигомерное соединение по варианту осуществления 127, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5'-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

центральную область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов; и

3'-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5'-области и каждый из нуклеозидов 3'-области представляет собой нуклеозид 2'-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области

представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 130. Олигомерное соединение по варианту осуществления 127, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 131. Олигомерное соединение по варианту осуществления 127, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет:

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

Вариант осуществления 132. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-119, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 3-7 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6-8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 3-6 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а 5’-область имеет следующую формулу:

(Nk)n(Nd)(Nx)

где каждый Nk представляет собой бициклический нуклеозид, Nx представляет собой нуклеозид 2’-OMe, а Nd представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно 1-5.

Вариант осуществления 133. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-119, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 7 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а 5’-область имеет следующую формулу:

(Nk)n(Nd)(Nx)

где каждый Nk представляет собой бициклический нуклеозид, Nx представляет собой нуклеозид 2’-OMe, а Nd представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно 5.

Вариант осуществления 134. Олигомерное соединение по любому из вариантов

осуществления 87-133, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 12-22, 12-20, 14-18, 16-18, 14-20, 15-17, 15-25, 16-20 или 17-20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 135. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-132, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 18-22 или 18-20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 136. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-133, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 137. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-132, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 138. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Ges Gds Tds Ads Tds Tds Ads Gds Tds Gds Tds ^{m}Ceo Teo Tes ^{m}Ces Ae (SEQ ID NO: 126), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 139. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Teo Teo ^{m}Ces Tds ^{m}Cds Ads Ads Ads Tds ^{m}Cds Ads Gds Gds Teo Geo Tes Aes mCe (SEQ ID NO: 1045), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 140. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo ^{m}Ceo Teo Tes Tds Ads Tds Ads Ads ^{m}Cds Tds Tds Tds Tds ^{m}Ceo Teo Tes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 2552), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 141. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes Teo ^{m}Ceo Aeo Ges Tds Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Ads Geo ^{m}Ceo ^{m}Ces Aes Te (SEQ ID NO: 3190), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 142. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

^{m}Ces ^{m}Ceo ^{m}Ceo Geo Tes Ads Tds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Tds Tds Ads ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3590), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 143. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes ^{m}Ces Aes Geo Tes Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Aeo Ges ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3638), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

Вариант осуществления 144. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-143, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 145. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-144, содержащее конъюгационную группу, содержащую конъюгационный фрагмент и конъюгационный линкер.

Вариант осуществления 146. Олигомерное соединение по варианту осуществления 145, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

Вариант осуществления 147. Олигомерное соединение по варианту осуществления 145, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.

Вариант осуществления 148. Олигомерное соединение по варианту осуществления 145, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1-3 линкерных нуклеозида.

Вариант осуществления 149. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 145-148, отличающееся тем, что конъюгационный линкер не содержит какие-либо линкерные нуклеозиды.

Вариант осуществления 150. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 145-148, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

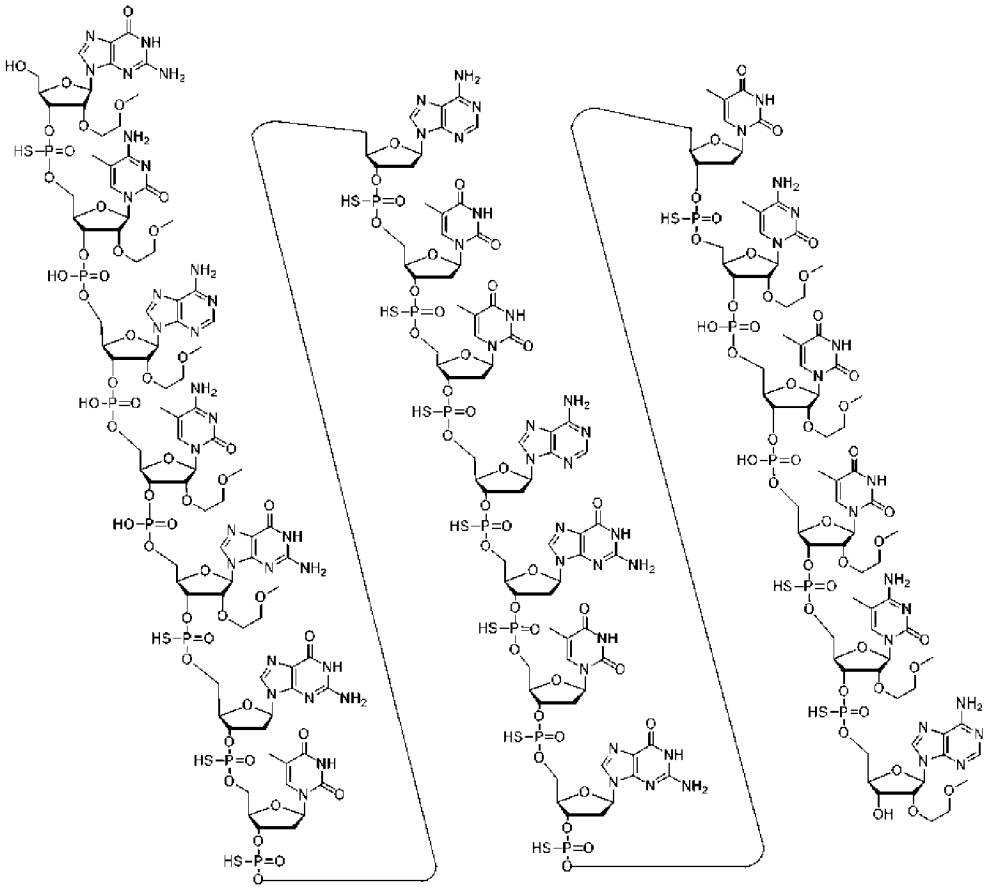
Вариант осуществления 151. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 145-148, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 152. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-143 или 146-148, содержащее концевую группу.

Вариант осуществления 153. Олигомерное соединение по варианту осуществления 152, отличающееся тем, что концевая группа представляет собой лишенный азотистого основания сахарный фрагмент.

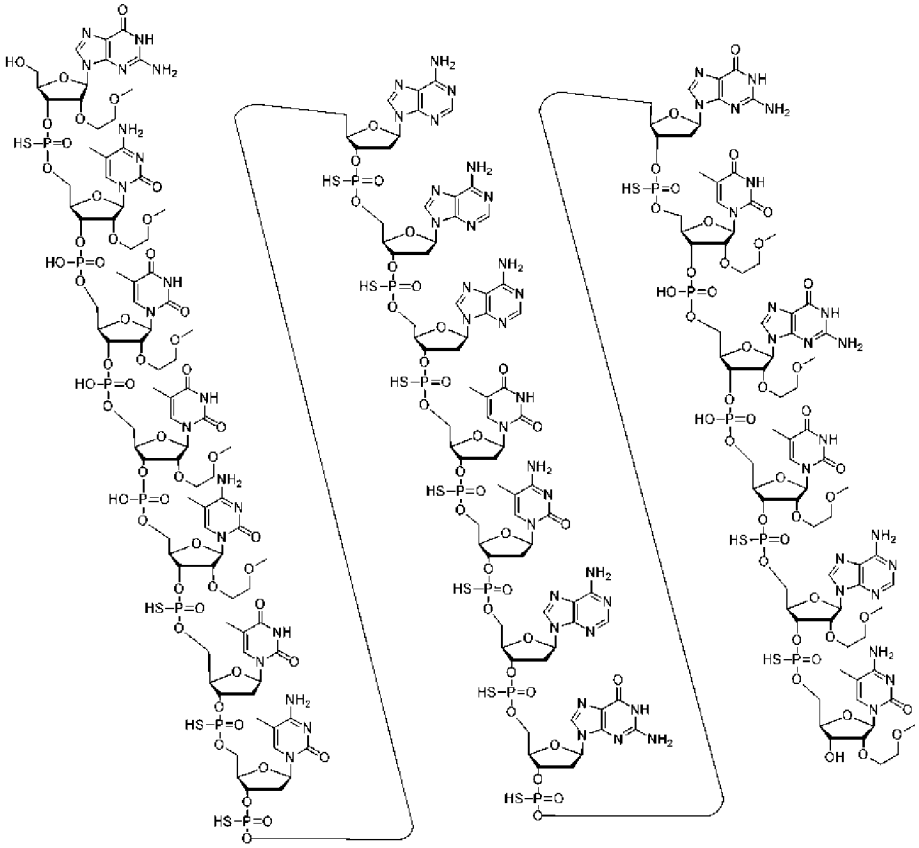
Вариант осуществления 154. Олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-153, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

Вариант осуществления 155. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



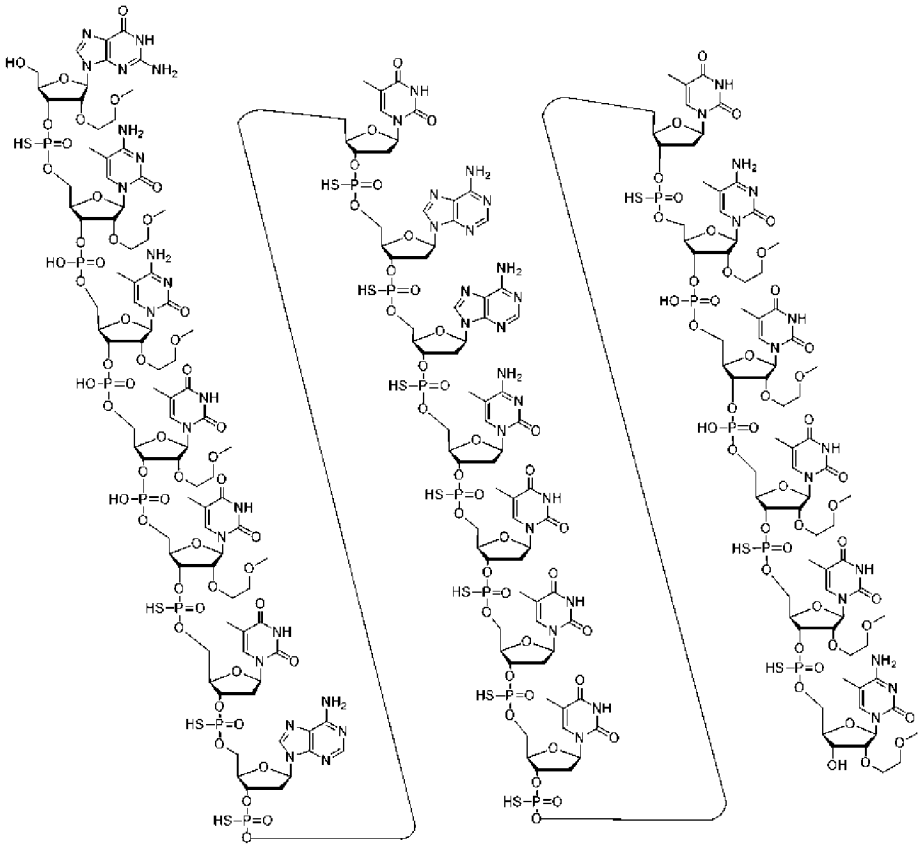
(SEQ ID NO: 126), или его соль.

Вариант осуществления 156. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



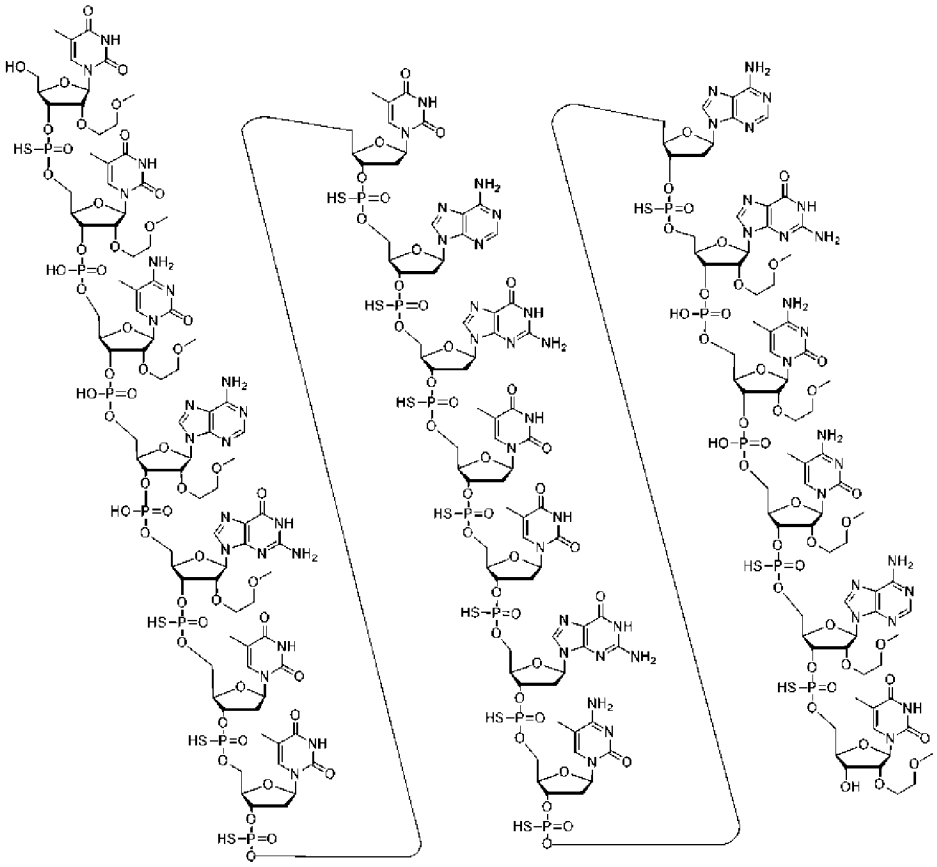
(SEQ ID NO: 1045), или его соль.

Вариант осуществления 157. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



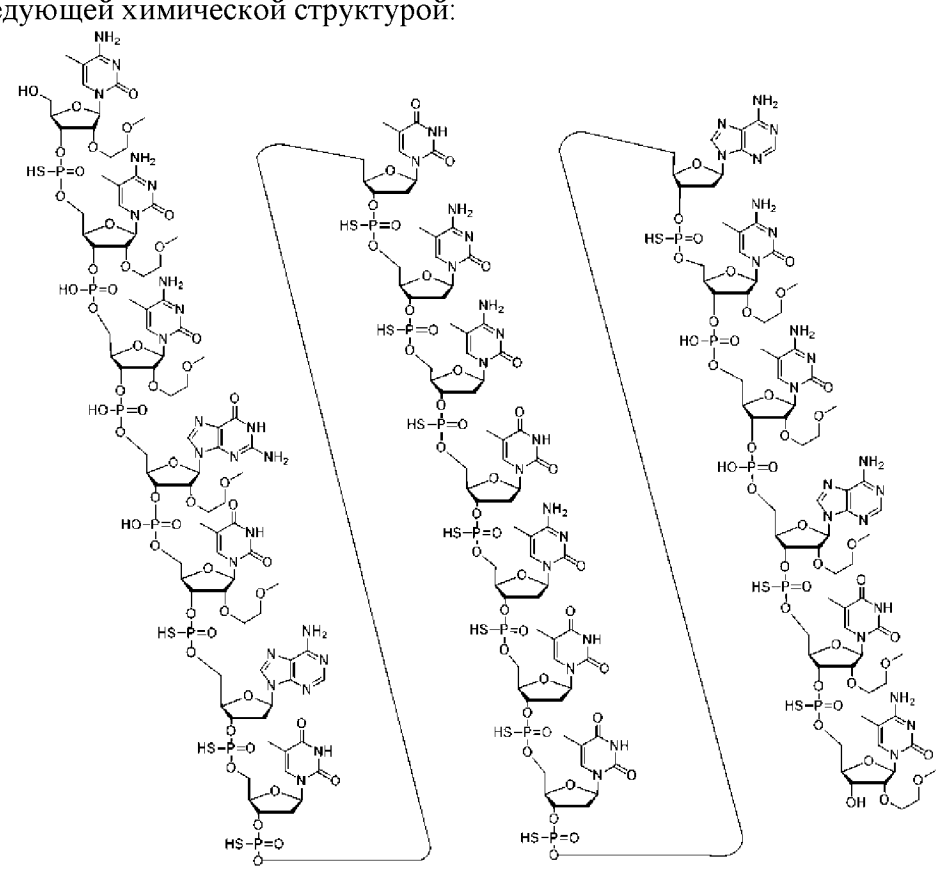
(SEQ ID NO: 2552), или его соль.

Вариант осуществления 158. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



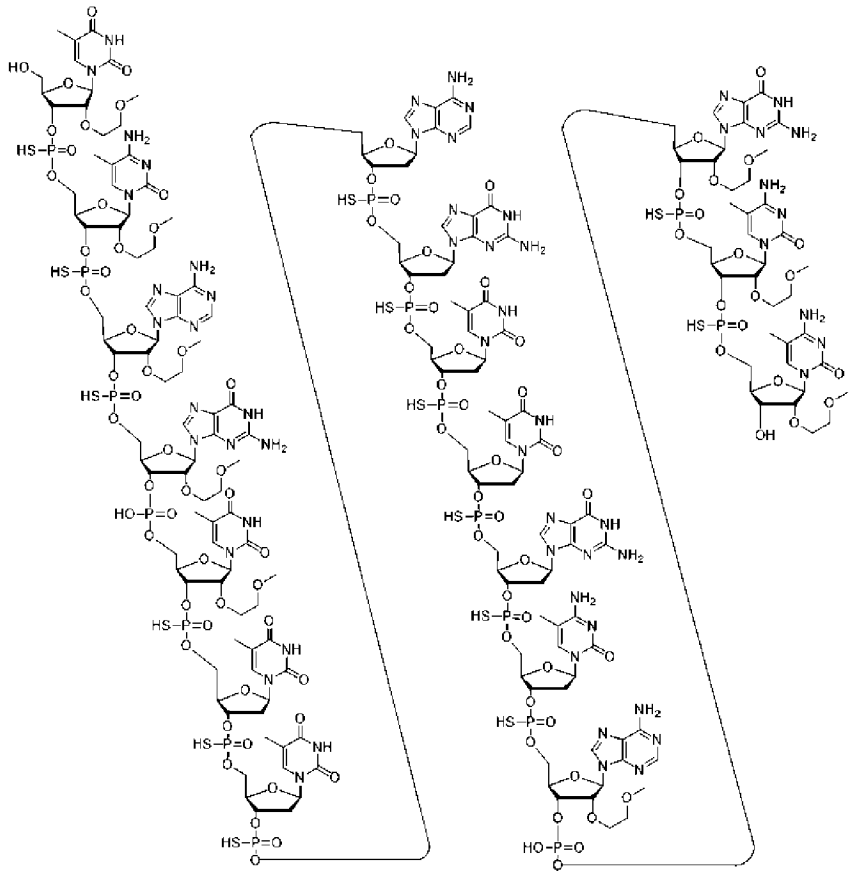
(SEQ ID NO: 3190), или его соль.

Вариант осуществления 159. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590), или его соль.

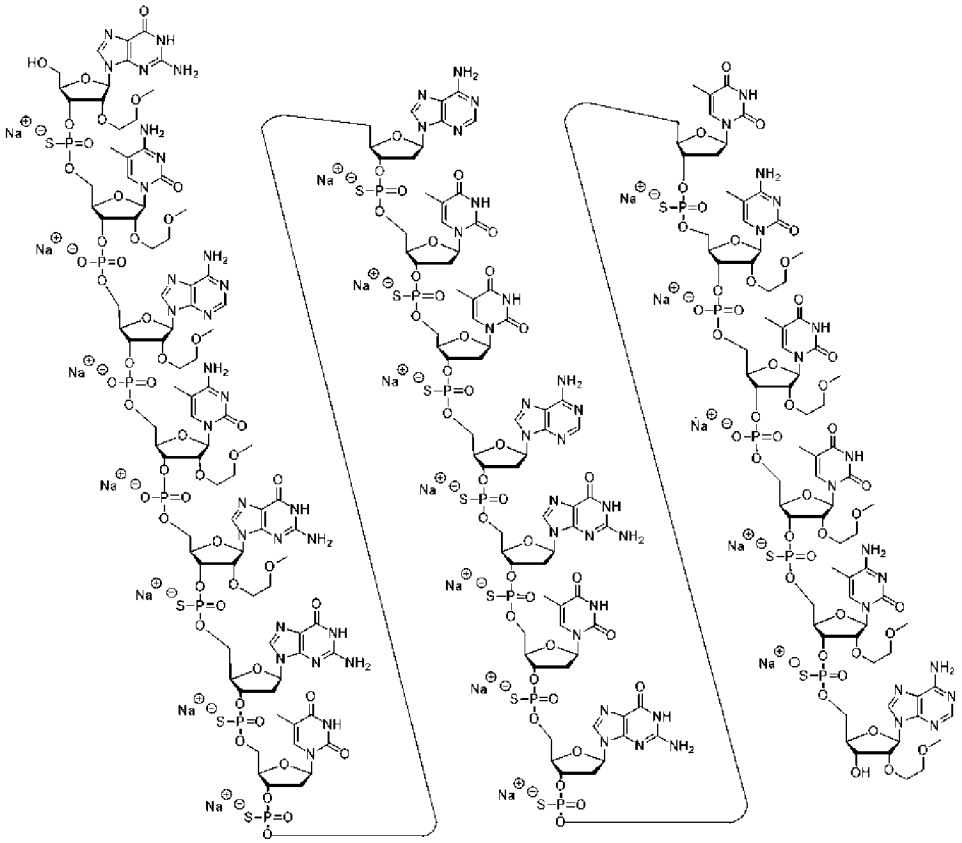
Вариант осуществления 160. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638), или его соль.

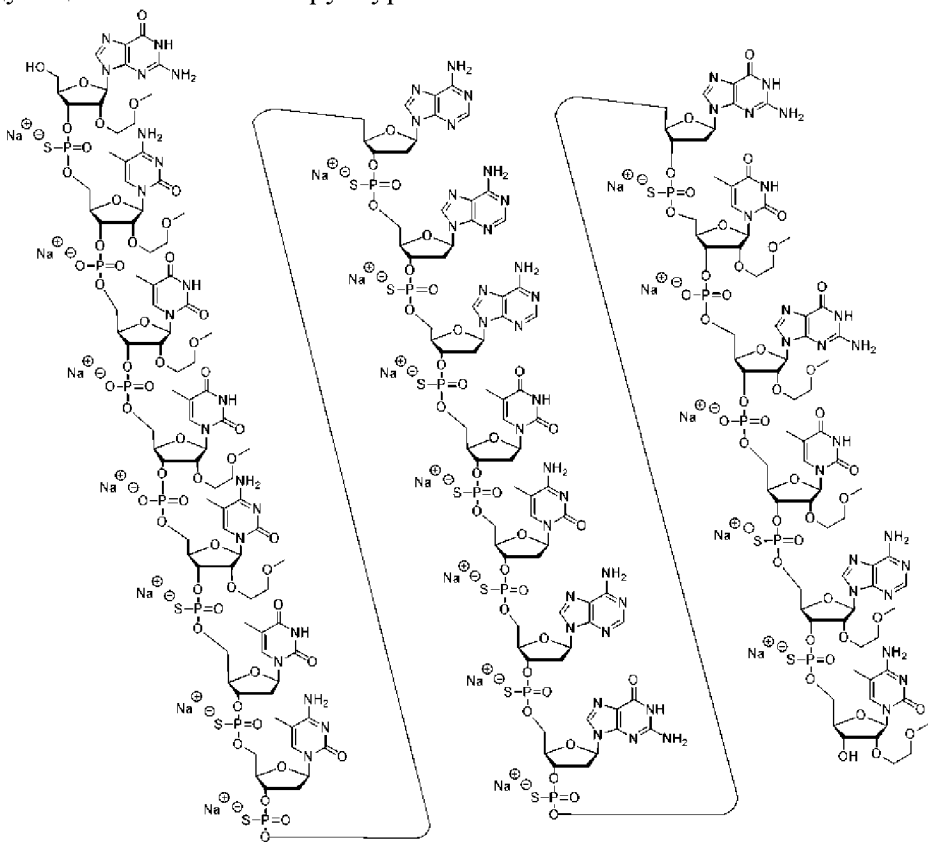
Вариант осуществления 161. Модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 155-160, который представляет собой натриевую соль или калиевую соль.

Вариант осуществления 162. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



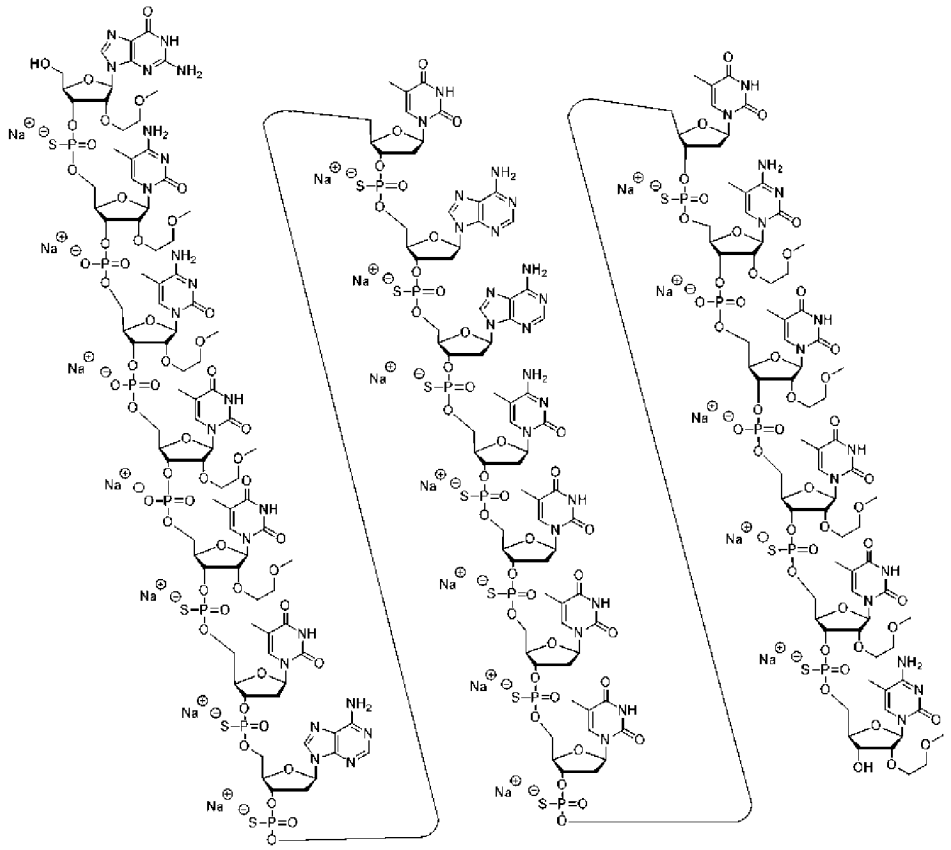
(SEQ ID NO: 126).

Вариант осуществления 163. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



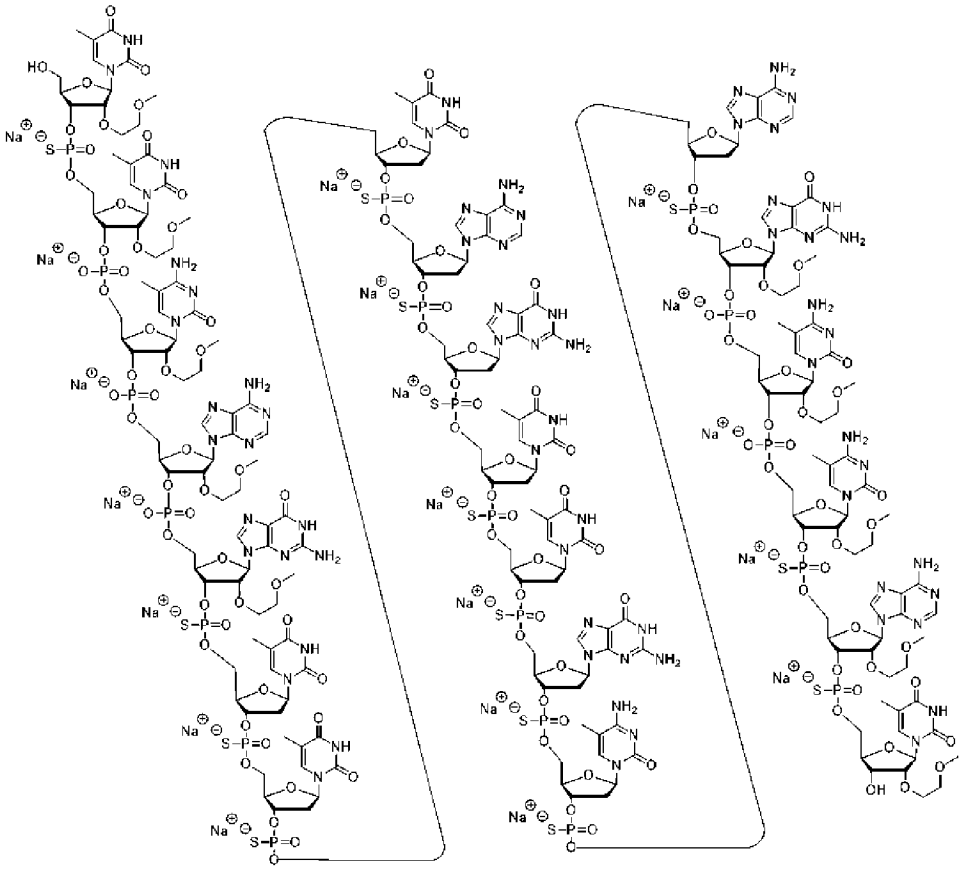
(SEQ ID NO: 1045).

Вариант осуществления 164. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



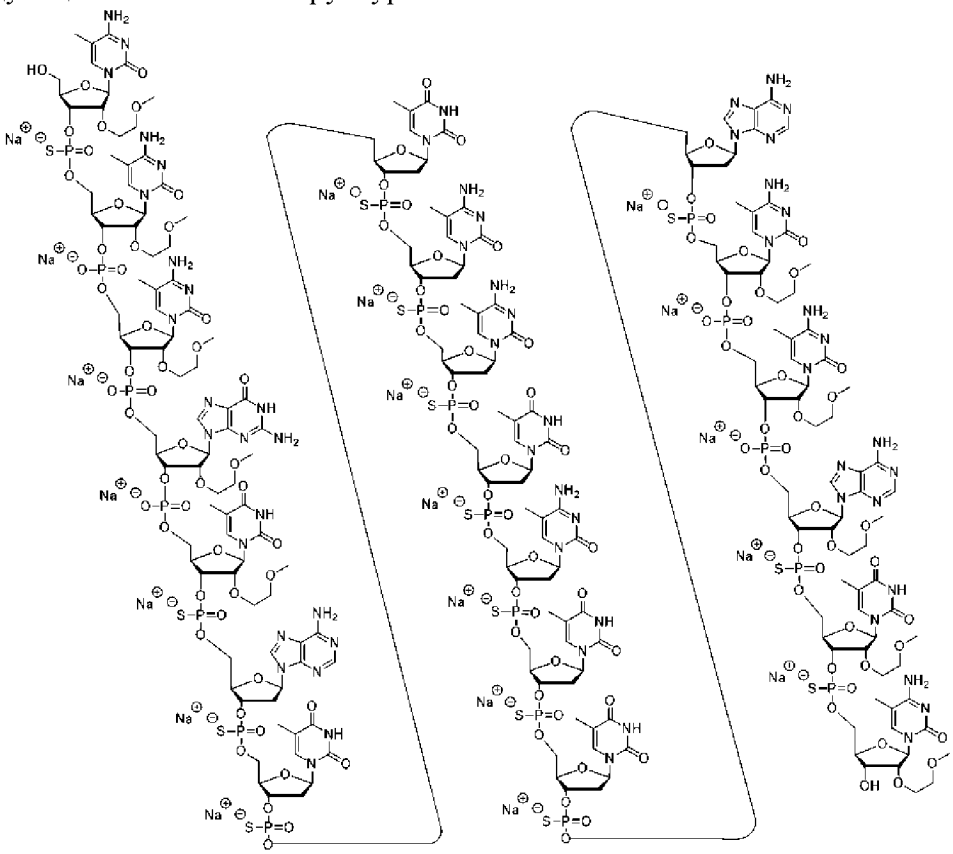
(SEQ ID NO: 2552).

Вариант осуществления 165. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



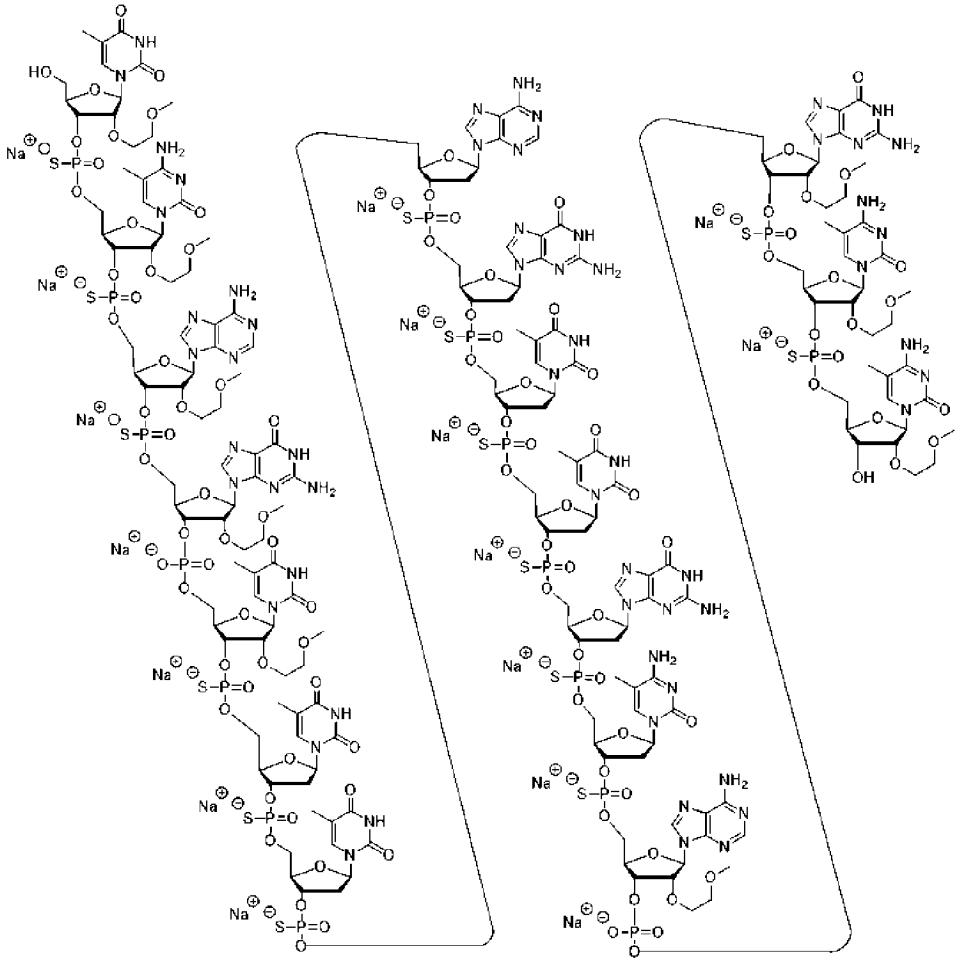
(SEQ ID NO: 3190).

Вариант осуществления 166. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590).

Вариант осуществления 167. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638).

Вариант осуществления 168. Хирально обогащенная популяция олигомерных соединений по любому из вариантов осуществления 87-154 или модифицированный олигонуклеотид по вариантам осуществления 155-167, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

Вариант осуществления 169. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 168, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую (Sp)- или (Rp)-конфигурацию.

Вариант осуществления 170. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 169, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 171. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 170, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными

олигонуклеотидами, имеющими (Rp)-конфигурацию в одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и (Sp)-конфигурацию в каждой из оставшихся фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.

Вариант осуществления 172. Хирально обогащенная популяция по варианту осуществления 171, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в Sp-, Sp- и Rp-конфигурациях в направлении от 5' к 3'.

Вариант осуществления 173. Популяция олигомерных соединений, содержащая модифицированные олигонуклеотиды по любому из вариантов осуществления 87-154, или популяция модифицированных олигонуклеотидов по вариантам осуществления 155-167, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

Вариант осуществления 174. Олигомерный дуплекс, содержащий первое олигомерное соединение и второе олигомерное соединение, содержащее второй модифицированный олигонуклеотид, отличающийся тем, что первое олигомерное соединение представляет собой олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-154.

Вариант осуществления 175. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 174, отличающийся тем, что второе олигомерное соединение содержит второй модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, а последовательность нуклеиновых оснований второго модифицированного олигонуклеотида содержит область комплементарности из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований, которая является по меньшей мере на 90% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку первого модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 176. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 174 или 175, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит 5'-стабилизированную фосфатную группу.

Вариант осуществления 177. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 176, отличающийся тем, что стабилизированная фосфатная группа содержит циклопропилфосфонат или винилфосфонат.

Вариант осуществления 178. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-177, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит сахарный суррогат гликолевой нуклеиновой кислоты (ГНА).

Вариант осуществления 179. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-178, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит сахарный фрагмент 2'-NMA.

Вариант осуществления 180. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-179, отличающийся тем, что по меньшей мере один нуклеозид второго модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 181. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 180, отличающийся тем, что модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит бициклический сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 182. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 181, отличающийся тем, что бициклический сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит мостик 2'-4', выбранный из -O-CH_2- и -O-$CH(CH_3)$-.

Вариант осуществления 183. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 182, отличающийся тем, что модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 184. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 183, отличающийся тем, что небициклический модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой сахарный фрагмент 2’-MOE, сахарный фрагмент 2’-F или сахарный фрагмент 2’-OMe.

Вариант осуществления 185. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-184, отличающийся тем, что по меньшей мере один нуклеозид второго модифицированного олигонуклеотида содержит суррогат сахара.

Вариант осуществления 186. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-185, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 187. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 186, отличающийся тем, что по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 188. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-187, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Вариант осуществления 189. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-188, отличающийся тем, что каждая межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 190. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-189, отличающийся тем, что каждая межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной межнуклеозидной связи, фосфоротиоатной межнуклеозидной связи или мезилфосфорамидатной межнуклеозидной связи.

Вариант осуществления 191. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов

осуществления 174-190, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

Вариант осуществления 192. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 191, отличающийся тем, что модифицированное нуклеиновое основание второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

Вариант осуществления 193. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-192, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит конъюгационную группу.

Вариант осуществления 194. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 193, отличающийся тем, что конъюгационная группа содержит конъюгационный линкер и конъюгационный фрагмент.

Вариант осуществления 195. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 193 или 194, отличающийся тем, что конъюгационная группа присоединена ко второму модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце второго модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 196. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 193 или 194, отличающийся тем, что конъюгационная группа присоединена ко второму модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

Вариант осуществления 197. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 193-196, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит концевую группу.

Вариант осуществления 198. Олигомерный дуплекс по варианту осуществления 197, отличающийся тем, что концевая группа представляет собой лишенный азотистого основания сахарный фрагмент.

Вариант осуществления 199. Олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-198, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-25, 10-30, 10-50, 12-20, 12-25, 12-30, 12-50, 13-20, 13-25, 13-30, 13-50, 14-20, 14-25, 14-30, 14-50, 15-20, 15-25, 15-30, 15-50, 16-18,16-20, 16-25, 16-30, 16-50, 17-20, 17-25, 17-30, 17-50, 18-20, 18-25, 18-30, 18-50, 19-20, 19-25, 19-30, 19-50, 20-25, 20-30, 20-50, 21-25, 21-30, 21-50, 22-25, 22-30, 22-50, 23-25, 23-30 или 23-50 связанных нуклеозидов.

Вариант осуществления 200. Антисмысловой агент, содержащий антисмысловое соединение, отличающийся тем, что антисмысловое соединение представляет собой олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-154 или модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 155-167.

Вариант осуществления 201. Антисмысловой агент по варианту осуществления 200, отличающийся тем, что антисмысловой агент представляет собой олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-199.

Вариант осуществления 202. Антисмысловой агент по варианту осуществления 200

или 201, отличающийся тем, что антисмысловой агент представляет собой агент РНКазы Н, способный снижать количество нуклеиновой кислоты ATXN1 посредством активации РНКазы Н.

Вариант осуществления 203. Антисмысловой агент по любому из вариантов осуществления 200-202, отличающийся тем, что конъюгационная группа содержит нацеливающийся на клетки фрагмент.

Вариант осуществления 204. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированный олигонуклеотид по любому из вариантов осуществления 155-167, популяцию по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерный дуплекс по любому из вариантов осуществления 174-199 или антисмысловой агент по любому из вариантов осуществления 200-203 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

Вариант осуществления 205. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 204, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду, фосфатно-солевой буферный раствор или искусственную цереброспинальную жидкость.

Вариант осуществления 206. Фармацевтическая композиция по варианту осуществления 205, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

Вариант осуществления 207. Способ, включающий введение субъекту олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 155-167, популяции по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерного дуплекса по любому из вариантов осуществления 174-199, антисмыслового агента по любому из вариантов осуществления 200-203 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 204-206.

Вариант осуществления 208. Способ лечения связанного с ATXN1 заболевания, включающий введение субъекту, имеющему связанное с ATXN1 заболевание, терапевтически эффективного количества олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 155-167, популяции по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерного дуплекса по любому из вариантов осуществления 174-199, антисмыслового агента по любому из вариантов осуществления 200-203 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 204-206; таким образом, осуществляя лечение связанного с ATXN1 заболевания.

Вариант осуществления 209. Способ по варианту осуществления 208, отличающийся тем, что связанное с ATXN1 заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

Вариант осуществления 210. Способ по любому из вариантов осуществления 208-209, отличающийся тем, что происходит купирование по меньшей мере одного симптома или отличительного признака связанного с ATXN1 заболевания.

Вариант осуществления 211. Способ по варианту осуществления 210, отличающийся тем, что симптом или отличительный признак представляет собой атаксию походки или конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью или глотанием, атрофию мозжечка и/или ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и/или стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) или смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов.

Вариант осуществления 212. Способ по любому из вариантов осуществления 208-211, отличающийся тем, что у субъекта снижены уровни ATXN1.

Вариант осуществления 213. Способ снижения экспрессии ATXN1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигомерным соединением по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированным олигонуклеотидом по любому из вариантов осуществления 155-167, популяцией по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерным дуплексом по любому из вариантов осуществления 174-199, антисмысловым агентом по любому из вариантов осуществления 200-203 или фармацевтической композицией по любому из вариантов осуществления 204-206.

Вариант осуществления 214. Способ по варианту осуществления 213, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку ЦНС.

Вариант осуществления 215. Применение олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 155-167, популяции по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерного дуплекса по любому из вариантов осуществления 174-199, антисмыслового агента по любому из вариантов осуществления 200-203 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 204-206 для лечения связанного с ATXN1 заболевания.

Вариант осуществления 216. Применение олигомерного соединения по любому из вариантов осуществления 87-154, модифицированного олигонуклеотида по любому из вариантов осуществления 155-167, популяции по любому из вариантов осуществления 168-173, олигомерного дуплекса по любому из вариантов осуществления 174-199, антисмыслового агента по любому из вариантов осуществления 200-203 или фармацевтической композиции по любому из вариантов осуществления 204-206 при производстве лекарственного средства для лечения связанного с ATXN1 заболевания.

Вариант осуществления 217. Применение по варианту осуществления 215 или 216, отличающееся тем, что связанное с ATXN1 заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

Определенные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены

олигомерные соединения, содержащие олигонуклеотиды, которые состоят из связанных нуклеозидов. Олигонуклеотиды могут представлять собой немодифицированные олигонуклеотиды (РНК или ДНК) или могут представлять собой модифицированные олигонуклеотиды. Модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере одну модификацию относительно немодифицированной РНК или ДНК. Иными словами, модифицированные олигонуклеотиды содержат по меньшей мере один модифицированный нуклеозид (содержащий модифицированный сахарный фрагмент и/или модифицированное нуклеиновое основание) и/или по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

Определенные модифицированные нуклеозиды

Модифицированные нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент или модифицированное нуклеиновое основание, или как модифицированный сахарный фрагмент, так и модифицированное нуклеиновое основание.

1. **Определенные сахарные фрагменты**

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой бициклические или трициклические сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. Такие заменители сахара могут содержать одну или несколько замен, соответствующих заменам других типов модифицированных сахарных фрагментов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой небициклические модифицированные сахарные фрагменты, содержащие фуранозильное кольцо с одной или несколькими группами заместителей, ни одна из которых не связывает два атома фуранозильного кольца с образованием бициклической структуры. Такие немостиковые заместители могут находиться в любом положении фуранозила, включая, но не ограничиваясь ими, заместители в положениях 2’, 4’ и/или 5’. В определенных вариантах осуществления один или несколько немостиковых заместителей небициклических модифицированных сахарных фрагментов являются разветвленными. Примеры групп 2'-заместителей, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваются этим: 2’-F, 2'-OCH_3 («OMe» или «O-метил») и 2'-$O(CH_2)_2OCH_3$ («MOE» или «O-метоксиметил»). В определенных вариантах осуществления группы 2’-заместителей выбраны из: галогена, аллила, амино, азидо, SH, CN, OCN, CF_3, OCF_3, O-C_1-C_{10} алкокси, O-C_1-C_{10} замещенного алкокси, O-C_1-C_{10} алкила, O-C_1-C_{10} замещенного алкила, S-алкила, N(R_m)-алкила, O-алкенила, S-алкенила, N(R_m)-алкенила, O-алкинила, S-алкинила, N(R_m)-алкинила, O-алкиленил-O-алкила, алкинила, алкарила, аралкила, O-алкарила, O-аралкила, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$ или $OCH_2C(=O)$-N(R_m)(R_n), при этом каждый из R_m и R_n независимо представляет собой H, аминозащитную группу или

замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил, и группы 2'-заместителей, описанных в Cook et al., U.S. 6531584; Cook et al., U.S. 5859221; и Cook et al., U.S. 6005087. Некоторые варианты осуществления этих групп 2'-заместителей могут быть дополнительно замещены одной или несколькими группами заместителей, независимо выбранными из: гидроксила, амино, алкокси, карбокси, бензила, фенила, нитро (NO_2), тиола, тиоалкокси, тиоалкила, галогена, алкила, арила, алкенила и алкинила. Примеры групп 4'-заместителей, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваясь ими, алкокси (*например*, метокси), алкил и группы, описанные в Manoharan et al., WO 2015/106128. Примеры групп 5'-заместителей, подходящих для небициклических модифицированных сахарных фрагментов, включают, но не ограничиваясь ими: 5-метил (R или S), 5'-винил и 5'-метокси. В определенных вариантах осуществления небициклические модифицированные сахарные фрагменты содержат более одного немостикового сахарного заместителя, например, 2'-F-5'-метиловые сахарные фрагменты и модифицированные сахарные фрагменты и модифицированные нуклеозиды, описанные в Migawa et al., WO 2008/101157, и Rajeev et al., US2013/0203836.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую группу 2'-заместителя, выбранную из: F, NH_2, N_3, OCF_3, OCH_3, $O(CH_2)_3NH_2$, $CH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH{=}CH_2$, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(R_m)(R_n)$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и N-замещенного ацетамида ($OCH_2C(=O)$-$N(R_m)(R_n)$), где каждый из R_m и R_n представляет собой независимо H, аминозащитную группу или замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил.

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный небициклический модифицированный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую группу 2'-заместителя, выбранную из: F, OCF_3, OCH_3, $OCH_2CH_2OCH_3$, $O(CH_2)_2SCH_3$, $O(CH_2)_2ON(CH_3)_2$, $O(CH_2)_2O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ и $OCH_2C(=O)$-$N(H)CH_3$ («NMA»).

В определенных вариантах осуществления 2'-замещенный нуклеозид содержит сахарный фрагмент, содержащий немостиковую группу 2'-заместителя, выбранную из: F, OCH_3 и $OCH_2CH_2OCH_3$.

В определенных вариантах осуществления модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты и нуклеозиды, содержащие такие модифицированные фуранозильные сахарные фрагменты, дополнительно определены по изомерной конфигурации. Например, 2'-дезоксифуранозильный сахарный фрагмент может находиться в семи изомерных конфигурациях, отличных от встречающейся в природе β-D-дезоксирибозильной конфигурации. Такие модифицированные сахарные фрагменты описаны, например, в WO 2019/157531, включенной в данный документ посредством ссылки. 2'-модифицированный сахарный фрагмент имеет дополнительный стереоцентр в 2'-положении относительно 2'-дезоксифуранозильного сахарного фрагмента; следовательно, такие сахарные фрагменты имеют всего шестнадцать возможных изомерных конфигураций. 2'-модифицированные сахарные фрагменты, описанные в

данном документе, находятся в β-D-рибозильной изомерной конфигурации, если не указано иное.

Некоторые модифицированные сахарные фрагменты содержат заместитель, который связывает два атома фуранозильного кольца с образованием второго кольца, что приводит к образованию бициклического сахарного фрагмента. В определенных таких вариантах осуществления бициклический сахарный фрагмент содержит мостик между атомами фуранозного кольца в положении 4' и 2'. Примеры таких 4'-2'-мостиковых заместителей, включают, но не ограничиваются этим: 4'-CH_2-2', 4'-$(CH_2)_2$-2', 4'-$(CH_2)_3$-2', 4'-CH_2-O-2'(«ЗНК»), 4'-CH_2-S-2', 4'-$(CH_2)_2$-O-2' («ЭНК»), 4'-$CH(CH_3)$-O-2' (называемый «затрудненным этилом» или «cEt»), 4'-CH_2-O-CH_2-2', 4'-CH_2-N(R)-2', 4'-$CH(CH_2OCH_3)$-O-2' («затрудненный MOE» или «cMOE») и его аналоги (*см., например*, Seth et al., U.S. 7399845, Bhat et al., U.S. 7569686, Swayze et al., U.S. 7741457 и Swayze et al., U.S. 8022193), 4'-$C(CH_3)(CH_3)$-O-2' и его аналоги (*см., например*, Seth et al., U.S. 8 278 283), 4'-CH_2-$N(OCH_3)$-2' и его аналоги (*см., например*, Prakash et al., U.S. 8278425), 4'-CH_2-O-$N(CH_3)$-2' (*см., например*, Allerson et al., U.S. 7 696 345 и Allerson et al., U.S. 8124745), 4'-CH_2-$C(H)(CH_3)$-2' (*см., например,* Zhou, et al., J. Org. Chem., 2009, 74, 118-134), 4'-CH_2-$C(=CH_2)$-2' и его аналоги (*см., например*, Seth et al., U.S.8 278 426), 4'-$C(R_aR_b)$-N(R)-O-2', 4'-$C(R_aR_b)$-O-N(R)-2', 4'-CH_2-O-N(R)-2' и 4'-CH_2-N(R)-O-2', где каждый R, R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу или C_1-C_{12} алкил (*см., например*, Imanishi et al., U.S. 7,427,672).

В определенных вариантах осуществления такие мостики от положения 4' к положению 2' независимо содержат от 1 до 4 связанных групп, независимо выбранных из: -$[C(R_a)(R_b)]_n$-, -$[C(R_a)(R_b)]_n$-O-, -$C(R_a)$=$C(R_b)$-, -$C(R_a)$=N-, -C(=NR_a)-, -C(=O)-, -C(=S)-, -O-, -$Si(R_a)_2$-, -$S(=O)_x$- и -$N(R_a)$-;

где:

x равен 0, 1 или 2;

n равен 1, 2, 3 или 4

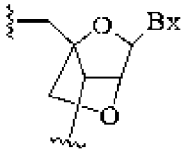
каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H, защитную группу, гидроксил, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, гетероарил, замещенный гетероарил, C_5-C_7 алициклический радикал, замещенный C_5-C_7 алициклический радикал, галоген, OJ_1, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $COOJ_1$, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, CN, сульфонил ($S(=O)_2$-J_1), или сульфоксил (S(=O)-J_1); и

каждый из J_1 и J_2 независимо представляет собой H, C_1-C_{12} алкил, замещенный C_1-C_{12} алкил, C_2-C_{12} алкенил, замещенный C_2-C_{12} алкенил, C_2-C_{12} алкинил, замещенный C_2-C_{12} алкинил, C_5-C_{20} арил, замещенный C_5-C_{20} арил, ацил (C(=O)-H), замещенный ацил, гетероциклический радикал, замещенный гетероциклический радикал, C_1-C_{12} аминоалкил, замещенный C_1-C_{12} аминоалкил, или защитную группу.

Дополнительные бициклические сахарные фрагменты известны в данной области

техники, см., например: Freier et al., Nucleic Acids Research, 1997, 25(22), 4429-4443, Albaek et al., J. Org. Chem., 2006, 71, 7731-7740, Singh et al., Chem. Commun., 1998, 4, 455-456; Koshkin et al., Tetrahedron, 1998, 54, 3607-3630; Kumar et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2219-2222; Singh et al., J. Org. Chem., 1998, 63, 10035-10039; Srivastava et al., J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 8362-8379;Wengel et a., U.S. 7053207; Imanishi et al., U.S. 6268490; Imanishi et al. U.S. 6770748; Imanishi et al., U.S. RE44779; Wengel et al., U.S. 6794499; Wengel et al., U.S. 6670461; Wengel et al., U.S. 7034133; Wengel et al., U.S. 8080644; Wengel et al., U.S. 8034909; Wengel et al., U.S. 8153365; Wengel et al., U.S. 7572582; Ramasamy et al., U.S. 6525191; Torsten et al., WO 2004/106356; Wengel et al., WO 1999/014226; Seth et al., WO 2007/134181; Seth et al., U.S. 7547684; Seth et al., U.S. 7666854; Seth et al., U.S. 8088746; Seth et al., U.S. 7750131; Seth et al., U.S. 8030467; Seth et al., U.S. 8268980; Seth et al., U.S. 8546556; Seth et al., U.S. 8530640; Migawa et al., U.S. 9012421; Seth et al., U.S. 8501805; и патентные публикации U.S. №№. Allerson et al., US2008/0039618 и Migawa et al., US2015/0191727.

В определенных вариантах осуществления бициклические сахарные фрагменты и нуклеозиды, содержащие такие бициклические сахарные фрагменты, дополнительно определены по изомерной конфигурации. Например, нуклеозид ЗНК (описанный в данном документе) может находиться в α-L-конфигурации или в β-D-конфигурации.



LNA (β-D-конфигурация)
мостик= 4'-CH_2-O-2'

α-*L*-LNA (α-*L*-конфигурация)
мостик = 4'-CH_2-O-2'

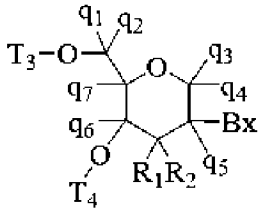
Бициклические нуклеозиды α-L-метиленокси (4'-CH_2-O-2') или α-L-LNA были включены в олигонуклеотиды, которые демонстрировали антисмысловую активность (Frieden et al., Nucleic Acids Research, 2003, 21, 6365-6372). В данном документе общие описания бициклических нуклеозидов включают обе изомерные конфигурации. Когда в приведенных в данном документе примерах вариантов осуществления идентифицируют положения конкретных бициклических нуклеозидов (например, ЗНК или cEt), то они находятся в β-D-конфигурации, если не указано иное.

В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты содержат один или несколько мостиковых сахарных заместителей и один или несколько мостиковых сахарных заместителей (например, 5'-замещенные и 4'-2'-мостиковые сахара).

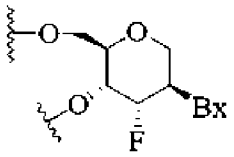
В определенных вариантах осуществления модифицированные сахарные фрагменты представляют собой заменители сахара. В определенных вариантах осуществления атом кислорода сахарного фрагмента заменен, *например,* атомом серы, углерода или азота. В определенных вариантах осуществления такие модифицированные сахарные фрагменты также содержат мостиковые и/или немостиковые заместители, как

описано в данном документе. Например, некоторые заменители сахара содержат атом серы в 4'-положении и замещение в 2'-положении (*см.*, *например,* Bhat et al., US 7875733, и Bhat et al., US 7939677) и/или в 5'-положении.

В определенных вариантах осуществления заменители сахаров содержат кольца, имеющие отличное от 5 атомов количество. Например, в определенных вариантах осуществления заменитель сахара содержит шестичленный тетрагидропиран («THP»). Такие тетрагидропираны могут быть дополнительно модифицированы или замещены. Нуклеозиды, содержащие такие модифицированные тетрагидропираны, включают, но не ограничиваясь ими, гекситоловую нуклеиновую кислоту («HNA»), анитоловую нуклеиновую кислоту («ANA»), манитоловую нуклеиновую кислоту («MNA») (*см.*, *например,* Leumann, CJ. Bioorg. & Med. Chem. 2002, 10, 841-854), фтор-HNA:

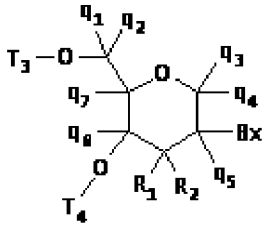


VII



F-HNA

(«F-HNA», *см, например,* Swayze et al., U.S. 8088904; Swayze et al., U.S. 8440803; Swayze et al., U.S. 8796437; и Swayze et al., U.S. 9005906; F-HNA также может обозначаться F-THP или 3'-фтортетрагидропиран), и нуклеозиды, содержащие дополнительные модифицированные соединения THP, имеющие формулу:



где, независимо, в случае каждого их модифицированных нуклеозидов THP:

Bx представляет собой фрагмент нуклеинового основания;

Каждый из T_3 и T_4 независимо представляют собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид THP с остатком олигонуклеотида, или один из T_3 и T_4 представляет собой межнуклеозидную связывающую группу, связывающую модифицированный нуклеозид THP с остатком олигонуклеотида, а другой из T_3 и T_4 представляет собой H, гидроксильную защитную группу, связанную конъюгационную группу или 5'- или 3'-концевую группу;

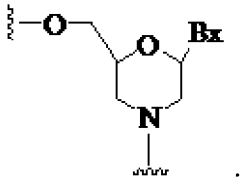
каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 независимо представляет собой H, C_1-C_6 алкил, замещенный C_1-C_6 алкил, C_2-C_6 алкенил, замещенный C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, или замещенный C_2-C_6 алкинил; и

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из: водорода, галогена, замещенного или незамещенного алкокси, NJ_1J_2, SJ_1, N_3, $OC(=X)J_1$, $OC(=X)NJ_1J_2$, $NJ_3C(=X)NJ_1J_2$ и CN, где X представляет собой O, S или NJ_1, и каждый из J_1, J_2 и J_3 представляет собой независимо H

или C_1-C_6 алкил.

В определенных вариантах осуществления предложены модифицированные нуклеозиды THP, где каждый из q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 отличается от H. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один q_1, q_2, q_3, q_4, q_5, q_6 и q_7 представляет собой метил. В определенных вариантах осуществления предложены модифицированные нуклеозиды THP, где один из R_1 и R_2 представляет собой F. В определенных вариантах осуществления, R_1 представляет собой F и R_2 представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления, R_1 представляет собой метокси и R_2 представляет собой H, и в определенных вариантах осуществления, R_1 представляет собой метоксиэтокси и R_2 представляет собой H.

В определенных вариантах осуществления, заменители сахара содержат кольца, имеющие более 5 атомов и более одного гетероатома. Например, описаны нуклеозиды, содержащие морфолиносахарные фрагменты, и их применение в олигомерных соединениях (см., *например*: Braasch et al., Biochemistry, 2002, 41, 4503-4510 и Summerton et al., U.S. 5698685; Summerton et al., U.S. 5166315; Summerton et al., U.S. 5185444; и Summerton et al., U.S. 5034506). В контексте данного документа термин «морфолино» означает заменитель сахара, имеющий следующую структуру:



В определенных вариантах осуществления морфолино могут быть модифицированными, например, добавлением или изменением различных групп заместителей относительно представленной выше структуры морфолино. Такие заменители сахара упоминаются в данном документе как «модифицированные морфолино».

В определенных вариантах осуществления заменители сахара содержат ациклические фрагменты. Примеры нуклеозидов и олигонуклеотидов, содержащих такие заменители ациклических сахаров, включают, но не ограничиваясь ими: пептидную нуклеиновую кислоту («ПНК»), ациклическую бутилнуклеиновую кислоту (*см.*, например, Kumar et al., Org. Biomol. Chem., 2013, 11, 5853-5865) и нуклеозиды и олигонуклеотиды, описанные в Manoharan et al., WO2011/133876.

Из уровня техники известно много других бициклических и трициклических сахарных кольцевых систем и кольцевых систем с заменителем сахара, которые можно использовать в модифицированных нуклеозидах.

2. **<u>Определенные модифицированные нуклеиновые основания</u>**

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих немодифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные

олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более нуклеозидов, которые не содержат азотистое основание, называемые нуклеозидом с удаленным нуклеиновым основанием.

В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 5-замещенных пиримидинов, 6-азапиримидинов, алкила или алкинилзамещенных пиримидинов, алкилзамещенных пуринов и N-2, N-6 и O-6 замещенных пуринов. В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеиновые основания выбраны из: 2-аминопропиладенина, 5-гидроксиметилцитозина, ксантина, гипоксантина, 2-аминоаденина, 6-N-метилгуанина, 6-N-метиладенина, 2-пропиладенина, 2-тиоурацила, 2-тиотимина и 2-тиоцитозина, 5-пропинил(-C≡C-CH_3)урацила, 5-пропинилцитозина, 6-азоурацила, 6-азоцитозина, 6-азотимина, 5-рибозилурацила (псевдоурацила), 4-тиоурацила, 8-галогена, 8-амино, 8-тиола, 8-тиоалкила, 8-гидроксила, 8-аза и других 8-замещенных пуринов, 5-галогена, в частности 5-брома, 5-трифторметила, 5-галоурацила и 5-галоцитозина, 7-метилгуанина, 7 - метиладенина, 2-F-аденина, 2-аминоаденина, 7-деазагуанина, 7-деазааденина, 3-деазагуанина, 3-деазааденина, 6-N-бензоладенина, 2-N-изобутирилгуанина, 4-N-бензоилцитозина, 4-N-бензоилурацила, 5-метил 4-N-бензоилцитозина, 5-метил 4-N-бензоилурацила, универсальных оснований, гидрофобных оснований, смешанных оснований, увеличенных в размере оснований и фторсодержащих оснований. Дополнительные модифицированные нуклеиновые основания включают трициклические пиримидины, такие как 1,3-диазафеноксазин-2-он, 1,3-диазафенотиазин-2-он и 9-(2-аминоэтокси)-1,3-диазафеноксазин-2-он (G-кольцо). Пуриновые или пиримидиновые основания модифицированных нуклеиновых оснований могут быть заменены другими гетероциклами, например 7-дезазааденином, 7-дезазагуанозином, 2-аминопиридином и 2-пиридоном. Дополнительные нуклеиновые основания включают основания, раскрытые в Merigan et al., U.S. 3,687,808, раскрытые в The Concise Encyclopedia Of Polymer Science And Engineering, Kroschwitz, J.I., Ed., John Wiley & Sons, 1990, 858-859; Englisch et al., Angewandte Chemie, International Edition, 1991, 30, 613; Sanghvi, Y.S., Chapter 15, Antisense Research and Applications, Crooke, S.T. and Lebleu, B., Eds., CRC Press, 1993, 273-288; и основания, раскрытые в главах 6 и 15, Antisense Drug Technology, Crooke S.T., Ed., CRC Press, 2008, 163-166 и 442-443.

Публикации, в которых описано получение некоторых из указанных выше модифицированных нуклеиновых оснований, а также других модифицированных нуклеиновых оснований, включают, но не ограничиваясь ими, Manoharan et al., US2003/0158403; Manoharan et al., US2003/0175906; Dinh et al., U.S. 4845205; Spielvogel et al., U.S. 5130302; Rogers et al., U.S. 5134066; Bischofberger et al., U.S. 5175273; Urdea et al., U.S. 5367066; Benner et al., U.S. 5432272; Matteucci et al., U.S. 5434257; Gmeiner et al., U.S. 5457187; Cook et al., U.S. 5459255; Froehler et al., U.S. 5484908; Matteucci et al., U.S. 5502177; Hawkins et al., U.S. 5525711; Haralambidis et al., U.S. 5552540; Cook et al., U.S.

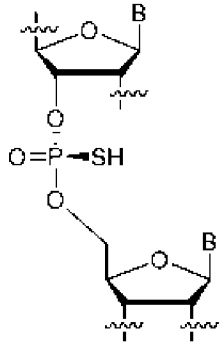
5587469; Froehler et al., U.S. 5,594,121; Switzer et al., U.S. 5596091; Cook et al., U.S. 5614617; Froehler et al., U.S. 5645985; Cook et al., U.S. 5681941; Cook et al., U.S. 5811534; Cook et al., U.S. 5750692; Cook et al., U.S. 5948903; Cook et al., U.S. 5587470; Cook et al., U.S. 5457191; Matteucci et al., U.S. 5763588; Froehler et al., U.S. 5830653; Cook et al., U.S. 5808027; Cook et al., 6,166,199; и Matteucci et al., U.S. 6005096.

3. **Определенные модифицированные межнуклеозидные связи**

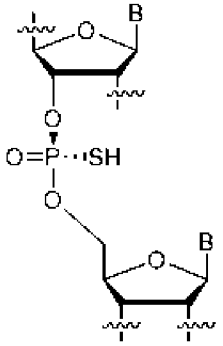
В определенных вариантах осуществления нуклеозиды модифицированных олигонуклеотидов могут быть связаны вместе с использованием любой межнуклеозидной связи. Два основных класса межнуклеозидных связывающих групп определяют по наличию или отсутствию атома фосфора. Типичные фосфорсодержащие межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваются этим, сложные фосфодиэфиры, которые содержат фосфодиэфирную связь («$P(O_2)=O$») (также называемые немодифицированными или встречающимися в природе связями), фосфотриэфиры, метилфосфонаты, фосфорамидаты фосфоротиоаты («$P(O_2)=S$») и фосфородитиоаты («HS-P=S»). Типичные нефосфоросодержащие межнуклеозидные связывающие группы, включают, но не ограничиваясь ими, метиленметилимино ($-CH_2-N(CH_3)-O-CH_2-$), сложный тиодиэфир, тионокарбамат (-O-C(=O)(NH)-S-); силоксан ($-O-SiH_2-O-$); и N, N'-диметилгидразин ($-CH_2-N(CH_3)-N(CH_3)-$). Модифицированные межнуклеозидные связи по сравнению с встречающимися в природе фосфодиэфирными межнуклеозидными связями можно использовать для изменения, как правило, повышения устойчивости олигонуклеотидов к нуклеазам. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи, имеющие хиральный атом, могут быть получены в виде рацемической смеси или в виде отдельных энантиомеров. Способы получения фосфорсодержащих и нефосфорсодержащих межнуклеозидных связей хорошо известны специалистам в данной области техники.

Типичные межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, включают, но не ограничиваются ими, алкилфосфонаты и фосфоротиоаты. Модифицированные олигонуклеотиды, содержащие межнуклеозидные связи, имеющие хиральный центр, можно получать в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих стереослучайные межнуклеозидные связи, или в виде популяций модифицированных олигонуклеотидов, содержащих фосфоротиоатные связи в конкретных стереохимических конфигурациях. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов содержат фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, где все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи являются стереослучайными. Такие модифицированные олигонуклеотиды можно получать, используя методы синтеза, которые приводят к случайному выбору стереохимической конфигурации каждой фосфоротиоатной связи. Тем не менее, как хорошо известно специалистам в данной области техники, каждый отдельный фосфоротиоат каждой отдельной молекулы олигонуклеотида имеет определенную стереоконфигурацию. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащены

модифицированными олигонуклеотидами, содержащими одну или более конкретных фосфоротиоатных межнуклеозидных связей в конкретной, независимо выбранной стереохимической конфигурации. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 65% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 70% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 80% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 90% молекул в популяции. В определенных вариантах осуществления конкретная конфигурация конкретной фосфоротиоатной связи присутствует в по меньшей мере 99% молекул в популяции. Такие хирально обогащенные популяции модифицированных олигонуклеотидов можно получать, используя методы синтеза, известные в данной области техники, например, методы, описанные в Oka et al., JACS, 125, 8307, 2003, Wan et al., Nuc. Acid. Res. 42, 13456 (2014) и WO 2017/015555. В определенных вариантах осуществления популяция модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один указанный фосфоротиоат в (Sp)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления популяция модифицированных олигонуклеотидов обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере один фосфоротиоат в (Rp)-конфигурации. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, содержащие (Rp)- и/или (Sp)-фосфоротиоаты, содержат одну или более из следующих формул, соответственно, где «B» обозначает нуклеиновое основание:



(R_p)



(S_p)

Если не указано иное, хиральные межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов, описанные в данном документе, могут быть стереослучайными или могут быть в определенной стереохимической конфигурации.

Нейтральные межнуклеозидные связи включают, но не ограничиваясь ими, фосфотриэфиры, метилфосфонаты, MMI (3'-CH_2-N(CH_3)-O-5'), амид-3 (3'-CH_2-C(=O)-N(H)-5'), амид-4 (3'-CH_2-N(H)-C(=O)-5'), формацеталь (3'-O-CH_2-O-5'), метоксипропил (MOP), и тиоформацеталь (3'-S-CH_2-O-5'). Другие нейтральные межнуклеозидные связи

включают неионные связи, включающие силоксан (диалкилсилоксан), сложный карбоксилатный эфир, карбоксамид, сульфид, эфир сульфокислоты и амиды (см., например: Carbohydrate Modifications in Antisense Research; Y.S. Sanghvi and P.D. Cook, Eds., ACS Symposium Series 580; главы 3 и 4, 40-65). Другие нейтральные межнуклеозидные связи включают неионные связи, содержащие смешанные N, O, S и CH_2 составляющие. В определенных вариантах осуществления нейтральная межнуклеозидная связь представляет собой любую из описанных в WO 2021/030778, включенной в данный документ посредством ссылки.

Определенные мотивы

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат один или более модифицированных нуклеозидов, содержащих модифицированное нуклеиновое основание. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат одну или более модифицированных межнуклеозидных связей. В таких вариантах осуществления модифицированные, немодифицированные и различным образом модифицированные сахарные фрагменты, нуклеиновые основания и/или межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида определяют паттерн или мотив. В определенных вариантах осуществления каждая структура сахарных фрагментов, нуклеиновых оснований и межнуклеозидных связей не зависит друг от друга. Таким образом, модифицированный олигонуклеотид может быть описан его сахарным мотивом, мотивом нуклеиновых оснований и/или мотивом межнуклеозидной связи (в контексте данного документа мотив нуклеиновых оснований описывает модификации нуклеиновых оснований независимо от последовательности нуклеиновых оснований).

1. **Определенные сахарные мотивы**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат один или более типов модифицированных сахарных фрагментов и/или немодифицированных сахарных фрагментов, расположенных вдоль олигонуклеотида или его участка в виде определенного паттерна или сахарного мотива. В определенных случаях, такие мотивы могут содержать, но не ограничиваясь ими, любые сахарные модификации, рассмотренные в данном документе и/или другие известные модификации сахара.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют гэпмерный мотив, который определяется двумя внешними областями или «крыльями» и центральную или внутреннюю область, или «гэп». Эти три области гэпмерного мотива (5'-крыло, гэп и 3'-крыло) образуют непрерывную последовательность нуклеиновых оснований, в которой по меньшей мере некоторые из сахарных фрагментов нуклеозидов в каждом крыле отличаются по меньшей мере от некоторых сахарных фрагментов нуклеозидов в гэпе. В частности, по меньшей мере те сахарные фрагменты нуклеозидов каждого крыла, которые расположены ближе всего к гэпу (крайний 3'-

концевой нуклеозид 5'-крыла и крайний 5'-концевой нуклеозид 3'-крыла), отличаются от сахарного фрагмента соседних нуклеозидов в гэпе, определяя таким образом границу между крыльями и гэпом (т.е. соединение крыло/гэп). В определенных вариантах осуществления сахарные фрагменты в гэпе являются одинаковыми по отношению друг к другу. В определенных вариантах осуществления гэп содержит один или более нуклеозидов, имеющих сахарный фрагмент, который отличается от сахарного фрагмента одного или более других нуклеозидов в гэпе. В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы двух крыльев являются одинаковыми по отношению друг к другу (симметричный гэпмер). В определенных вариантах осуществления сахарные мотивы 5'-крыла отличаются от сахарного мотива 3'-крыла (асимметричный сахарный гэпмер).

В определенных вариантах осуществления крылья гэпмера содержат 1-6 нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере два нуклеозида каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере три нуклеозида каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере четыре нуклеозида каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере пять нуклеозидов каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления гэп гэпмера содержит 7-12 связанных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид в гэпе гэпмера содержит 2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид в гэпе гэпмера содержит 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид в гэпе гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления по меньшей мере один нуклеозид в гэпе гэпмера содержит 2’-OMe сахарный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления гэпмер представляет собой дезоксигэпмер. В определенных вариантах осуществления нуклеозиды со стороны гэпа каждого соединения крыло/гэп содержат 2’-дезоксирибозильные сахарные фрагменты, а нуклеозиды со сторон крыльев каждого соединения крыло/гэп содержат модифицированные сахарные фрагменты. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид в гэпе содержит 2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид каждого крыла гэпмера содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления один нуклеозид гэпа содержит модифицированный сахарный фрагмент, а каждый оставшийся нуклеозид гэпа содержит 2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат участок, имеющий полностью модифицированный сахарный мотив, или состоят из него. В таких вариантах осуществления каждый нуклеозид полностью модифицированного участка модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид всего модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат участок, имеющий полностью модифицированный сахарный мотив, или состоят из него, где каждый нуклеозид в полностью модифицированном участке содержит один и тот же модифицированный сахарный мотив, называемый в данном документе однородно модифицированным сахарным мотивом. В определенных вариантах осуществления полностью модифицированный олигонуклеотид представляет собой однородно модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления каждый нуклеозид однородно модифицированного олигонуклеотида содержит одинаковую 2’-модификацию.

В данном документе длины (число нуклеозидов) трех областей гэпмера могут быть указаны с использованием обозначения [число нуклеозидов в 5'-крыле] - [число нуклеозидов в гэпе] - [число нуклеозидов в 3'-крыле]. Таким образом, 5-10-5 гэпмер состоит из 5 связанных нуклеозидов в каждом крыле и 10 связанных нуклеозидов в гэпе. Если за такой номенклатурой следует конкретная модификация, эта модификация представляет собой модификацию в каждом сахарном фрагменте каждого крыла, а нуклеозиды гэпа содержат 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. Таким образом, 5-10-5 MOE гэпмер состоит из 5 связанных 2'-MOE нуклеозидов в 5'-крыле, 10 связанных 2'-β-D-дезоксинуклеозидов в гэпе и 5 связанных 2'-MOE нуклеозидов в 3'-крыле. 3-10-3 cEt-гэпмер состоит из 3 связанных cEt-нуклеозидов в 5’-крыле, 10 связанных 2’-β-D-дезоксинуклеозидов в гэпе и 3 связанных cEt-нуклеозидов в 3’-крыле. 5-8-5 гэпмер состоит из 5 связанных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент, в 5’-крыле, 8 связанных а 2’-β-D-дезоксинуклеозидов в гэпе и 5 связанных нуклеозидов, содержащих модифицированный сахарный фрагмент, в 3’-крыле. 5-8-5 или 5-8-4 гэпмер со смешанными крыльями имеет по меньшей мере два разных модифицированных сахарных фрагмента в 5’ и/или 3’ крыле.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой 5-8-4 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой X-Y-Z MOE гэпмеры, где X и Z независимо выбраны из 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 связанных 2'-MOE нуклеозидов, а Y выбран из 7, 8, 9, 10 или 11 связанных дезоксинуклеозидов.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды

имеют сахарный, выбранный из следующего (от 5’ к 3’): eeeeedddddddkkee или eeeeedydddddkkee, где «d» представляет 2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, а «y» представляет сахарный фрагмент 2’-OMe.

2. **Определенные мотивы нуклеиновых оснований**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат модифицированные и/или немодифицированные нуклеиновые основания, расположенные вдоль олигонуклеотида или его участка в виде определенного паттерна или мотива. В определенных вариантах осуществления каждое нуклеиновое основание является модифицированным. В определенных вариантах осуществления ни одно из нуклеиновых оснований не является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый пурин или каждый пиримидин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый аденин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый гуанин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый тимин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый урацил является модифицированным. В определенных вариантах осуществления каждый цитозин является модифицированным. В определенных вариантах осуществления некоторые или все цитозиновые нуклеиновые основания в модифицированном олигонуклеотиде представляют собой 5-метилцитозины. В некоторых вариантах осуществления все цитозиновые нуклеиновые основания представляют собой 5-метилцитозины, а все другие нуклеиновые основания модифицированного олигонуклеотида представляют собой немодифицированные нуклеиновые основания.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды содержат блок модифицированных нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления блок находится на 3'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок находится в пределах 3 нуклеозидов 3'-конца олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок находится на 5'-конце олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления блок находится в пределах 3 нуклеотидов 5'-конца олигонуклеотида.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды, имеющие гэпмерный мотив, содержат нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание. В определенных таких вариантах осуществления один нуклеозид, содержащий модифицированное нуклеиновое основание, находится в центральном гэпе олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных таких вариантах осуществления сахарный фрагмент указанного нуклеозида представляет собой 2’-дезоксирибозильный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления модифицированное нуклеиновое основание выбрано из 2-тиопиримидина и 5-пропинепиримидина.

3. **Определенные мотивы межнуклеозидных связей**

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат

модифицированные и/или немодифицированные межнуклеозидные связи, расположенные вдоль олигонуклеотида или его участка в виде определенного паттерна или мотива. В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь ($P(O_2)=O$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связывающая группа модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь ($P(O_2)=S$). В определенных вариантах осуществления каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и фосфодиэфирной межнуклеозидной связи. В определенных вариантах осуществления каждая фосфоротиоатная межнуклеозидная связь независимо выбрана из стереослучайного фосфоротиоата, (Sp) фосфоротиоата и (Rp) фосфоротиоата. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, и все межнуклеозидные связи внутри гэпа являются модифицированными. В определенных таких вариантах осуществления некоторые или все межнуклеозидные связи в крыльях представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления концевые межнуклеозидные связи являются модифицированными. В определенных вариантах осуществления сахарный мотив модифицированного олигонуклеотида представляет собой гэпмер, а мотив межнуклеозидной связи содержит по меньшей мере одну фосфодиэфирную межнуклеозидную связь в по меньшей мере одном крыле, при этом по меньшей мере одна фосфодиэфирная связь не представляет собой концевую межнуклеозидную связь, а остальные межнуклеозидные связи представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи. В определенных таких вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления все фосфоротиоатные связи в крыльях представляют собой (Sp) фосфоротиоаты, а гэп содержит по меньшей мере один Sp, Sp, Rp мотив. В определенных таких вариантах осуществления все из межнуклеозидных связей представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи или фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, а хиральный мотив представляет собой (от 5’ к 3’): Sp-o-o-o-Sp-Sp-Sp-Rp-Sp-Sp-Rp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp или Sp-o-o-o-Sp-Sp-Sp-Rp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp-Sp, где каждый «Sp» представляет (Sp) фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, каждый «Rp» представляет собой Rp-межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. В определенных вариантах осуществления популяции модифицированных олигонуклеотидов обогащают модифицированными олигонуклеотидами, содержащими такие мотивы межнуклеозидных связей.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи soooossssssssssooss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. В определенных вариантах осуществления модифицированные

олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ до 3’): soooooossssssssoss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ до 3’): sssossssssssssosss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ до 3’): sssossssssssoss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Определенные длины

Существует возможность увеличивать или уменьшать длину олигонуклеотида без устранения активности. Например, в Woolf et al. (Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:7305-7309, 1992), ряд олигонуклеотидов длиной 13-25 нуклеиновых оснований исследовали в отношении их способности индуцировать расщепление целевой нуклеиновой кислоты в модели инъекции в ооциты. Олигонуклеотиды длиной 25 нуклеиновых оснований с 8 или 11 несовпадающими основаниями вблизи концов олигонуклеотидов оказались способны обуславливать специфическое расщепление целевой нуклеиновой кислоты, хотя и в меньшей степени, чем олигонуклеотиды, которые не содержали несовпадений. Аналогично, целевое специфическое расщепление было достигнуто при помощи олигонуклеотидов из 13 нуклеиновых оснований, включая те, которые содержали 1 или 3 ошибочные спаривания.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (включая модифицированные олигонуклеотиды) могут иметь любую длину из множества диапазонов. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из X-Y связанных нуклеозидов, где X представляет наименьшее количество нуклеозидов в диапазоне, а Y представляет наибольшее количество нуклеозидов в диапазоне. В определенных таких вариантах осуществления каждый из X и Y независимо выбран из 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, и 50; при условии, что $X \leq Y$. Например, в определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды состоят из 12-13, 12-14, 12-15, 12-16, 12-17, 12-18, 12-19, 12-20, 12-21, 12-22, 12-23, 12-24, 12-25, 12-26, 12-27, 12-28, 12-29, 12-30, 13-14, 13-15, 13-16, 13-17, 13-18, 13-19, 13-20, 13-21, 13-22, 13-23, 13-24, 13-25, 13-26, 13-27, 13-28, 13-29, 13-30, 14-15, 14-16, 14-17, 14-18, 14-19, 14-20, 14-21, 14-22, 14-23, 14-24, 14-25, 14-26, 14-27, 14-28, 14-29, 14-30, 15-16, 15-17, 15-18, 15-19, 15-20, 15-21, 15-22, 15-23, 15-24, 15-25, 15-26, 15-27, 15-28, 15-29, 15-30, 16-17, 16-18, 16-19, 16-20, 16-21, 16-22, 16-23, 16-24, 16-25, 16-26, 16-27, 16-28, 16-29, 16-30, 17-18, 17-19, 17-20, 17-21, 17-22, 17-23, 17-24, 17-25, 17-26, 17-27, 17-28, 17-29, 17-30, 18-19, 18-20, 18-21, 18-22, 18-23, 18-24, 18-25, 18-26, 18-27, 18-28, 18-29, 18-30, 19-20, 19-21, 19-22, 19-23, 19-24, 19-25, 19-26, 19-29, 19-28, 19-29, 19-30, 20-21, 20-22, 20-23, 20-24, 20-25, 20-26, 20-

27, 20-28, 20-29, 20-30, 21-22, 21-23, 21-24, 21-25, 21-26, 21-27, 21-28, 21-29, 21-30, 22-23, 22-24, 22-25, 22-26, 22-27, 22-28, 22-29, 22-30, 23-24, 23-25, 23-26, 23-27, 23-28, 23-29, 23-30, 24-25, 24-26, 24-27, 24-28, 24-29, 24-30, 25-26, 25-27, 25-28, 25-29, 25-30, 26-27, 26-28, 26-29, 26-30, 27-28, 27-29, 27-30, 28-29, 28-30, или 29-30 связанных нуклеозидов.

Определенные модифицированные олигонуклеотиды

В определенных вариантах осуществления вышеуказанные модификации (сахар, нуклеиновое основание, межнуклеозидная связь) включены в модифицированный олигонуклеотид. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды характеризуются по их мотивам модификаций и общей длине. В определенных вариантах осуществления такие параметры не зависят друг от друга. Таким образом, если не указано иное, каждая межнуклеозидная связь олигонуклеотида, имеющего гэпмерный сахарный мотив, может быть модифицирована или немодифицирована и может или не может следовать паттерну модификаций сахара. Например, межнуклеозидные связи в областях крыла сахарного гэпмера могут быть одинаковыми или отличаться друг от друга, и могут быть такими же, или отличаться от межнуклеозидных связей в области гэпа сахарного мотива. Аналогичным образом, такие гэпмерные олигонуклеотиды сахара могут содержать одно или несколько модифицированных нуклеиновых оснований независимо от гэпмерной структуры модификаций сахара. Если не указано иное, все модификации не зависят от последовательности нуклеиновых оснований.

Определенные популяции модифицированных олигонуклеотидов

Популяции модифицированных олигонуклеотидов, в которых все модифицированные олигонуклеотиды популяции имеют одинаковую молекулярную формулу, могут быть стереослучайными или хирально обогащенными популяциями. Все хиральные центры всех модифицированных олигонуклеотидов являются стереослучайными в стереослучайной популяции. В хирально обогащенной популяции по меньшей мере один определенный хиральный центр не является стереослучайным в модифицированных олигонуклеотидах популяции. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащены в отношении β-D-рибозильных сахарных фрагментов, и все из фосфоротиоатных межнуклеозидных связей являются стереослучайными. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды хирально обогащенной популяции обогащены как в отношении β-D-рибозил сахарных фрагментов, так и по меньшей мере в отношении одной определенной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи в конкретной стереохимической конфигурации.

Последовательность нуклеиновых оснований

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды (немодифицированные или модифицированные олигонуклеотиды) дополнительно описываются их последовательностями нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды имеют последовательность нуклеиновых

оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных таких вариантах осуществления участок олигонуклеотида имеет последовательность нуклеиновых оснований, которая комплементарна второму олигонуклеотиду или идентифицированной эталонной нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота. В определенных вариантах осуществления последовательность нуклеиновых оснований участка или всего олигонуклеотида на по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95% или 100% комплементарны второму олигонуклеотиду или нуклеиновой кислоте, такой как целевая нуклеиновая кислота.

Определенные олигомерные соединения

В определенных вариантах осуществления в данном документе предложены олигомерные соединения, которые состоят из олигонуклеотида (модифицированного или немодифицированного) и необязательно одной или более конъюгационных групп и/или концевых групп. Конъюгационные группы состоят из одного или более конъюгационных фрагментов и конъюгационного линкера, который связывает конъюгационный фрагмент с олигонуклеотидом. Конъюгационные группы могут быть присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида и/или в любом внутреннем положении. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы присоединены к 2'-положению нуклеозида модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы, которые присоединены к одному или обоим концам олигонуклеотида, представляют собой концевые группы. В определенных таких вариантах осуществления конъюгационные группы или концевые группы присоединены на 3'- и/или 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных таких вариантах осуществления конъюгационные группы (или концевые группы) присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы присоединены на 3'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы (или концевые группы) присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы присоединены на 5'-конце олигонуклеотидов.

Примеры концевых групп включают, но не ограничиваются этим, конъюгационные группы, кэп-группы, фосфатные фрагменты, защитные группы, модифицированные или немодифицированные нуклеозиды и два или более нуклеозидов, которые независимо модифицированы или немодифицированы.

Определенные конъюгационные группы

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды ковалентно связаны с одной или более конъюгационным группам. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы модифицируют одно или более свойств присоединенного олигонуклеотида, включая, но не ограничиваясь ими, фармакодинамику, фармакокинетику, стабильность, связывание, абсорбцию, клеточное распределение в

тканях, распределение в клетках, клеточное поглощение, заряд и клиренс. В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы придают новое свойство присоединенному олигонуклеотиду, например, флуорофоры или репортерные группы, которые способствуют обнаружению олигонуклеотида. Определенные конъюгационные группы и конъюгационные фрагменты были описаны ранее, например: фрагмент холестерина (Letsinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 6553-6556), холевая кислота (Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1994, 4, 1053-1060), тиоэфир, например, гексил-S-тритилтиол (Manoharan et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1992, 660, 306-309; Manoharan et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 1993, 3, 2765-2770), тиохолестерин (Oberhauser et al., Nucl. Acids Res., 1992, 20, 533-538), алифатическая цепь, например, остатки додекандиола или ундецила (Saison-Behmoaras et al., EMBO J., 1991, 10, 1111-1118; Kabanov et al., FEBS Lett., 1990, 259, 327-330; Svinarchuk et al., Biochimie, 1993, 75, 49-54), фосфолипид, например, дигексадецил-рац-глицерин или триэтиламмоний 1,2-ди-О-гексадецил-рац-глицеро-3-Н-фосфонат (Manoharan et al., Tetrahedron Lett., 1995, 36, 3651-3654; Shea et al., Nucl. Acids Res., 1990, 18, 3777-3783), цепь полиамина или полиэтиленгликоля (Manoharan et al., Nucleosides & Nucleotides, 1995, 14, 969-973) или адамантан-уксусная кислота, пальмитиловый фрагмент (Mishra et al., Biochim. Biophys. Acta, 1995, 1264, 229-237), октадециламиновый или гексиламинокарбонил-оксихолестериновый фрагмент (Crooke et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1996, 277, 923-937), группа токоферола (Nishina et al., Molecular Therapy Nucleic Acids, 2015, 4, e220; и Nishina et al., Molecular Therapy, 2008, 16, 734-740), или кластер GalNAc (например, WO2014/179620).

1. **Конъюгационные фрагменты**

Конъюгационные фрагменты включают, но не ограничиваются этим, интеркаляторы, репортерные молекулы, полиамины, полиамиды, пептиды, углеводы, фрагменты витаминов, полиэтиленгликоли, сложные тиоэфиры, полиэфиры, холестерины, тиохолестерины, фрагменты холевой кислоты, фолат, липиды с липофильными группами, фосфолипиды, биотин, феназин, фенантридин, антрахинон, адамантан, акридин, флуоресцеины, родамины, кумарины, флуорофоры и красители.

В определенных вариантах осуществления конъюгационный фрагмент содержит активную лекарственную субстанцию, например, аспирин, варфарин, фенилбутазон, ибупрофен, супрофен, фенбуфен, кетопрофен, (S)-(+)-пранопрофен, карпрофен, дансилсаркозин, 2,3,5-трийодбензойную кислоту, финголимод, флуфенамовую кислоту, фолиновую кислоту, бензотиадиазид, хлоротиазид, диазепин, индометицин, барбитурат, цефалоспорин, сульфамидное лекарственное средство, противодиабетическое, антибактериальное или антибиотическое средство.

2. **Конъюгационные линкеры**

Конъюгационные фрагменты присоединены к олигонуклеотидам посредством конъюгационных линкеров. В определенных олигомерных соединениях конъюгационный линкер представляет собой одинарную химическую связь (т. е. конъюгационный фрагмент

присоединен непосредственно к олигонуклеотиду посредством одинарной связи). В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит цепочечную структуру, такую как гидрокарбильная цепь, или олигомер из повторяющихся единиц, таких как этиленгликоль, нуклеозиды или аминокислотные единицы.

В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит одну или несколько групп, выбранных из алкила, амино, оксо, амида, дисульфида, полиэтиленгликоля, эфира, тиоэфира и гидроксиламино. В определенных таких вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкильных, амино, оксо, амидных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкильных и амидных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит группы, выбранные из алкильных и эфирных групп. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере один фосфорный фрагмент. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну фосфатную группу. В определенных вариантах осуществления конъюгационный линкер содержит по меньшей мере одну нейтральную связывающую группу.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры, включая конъюгационные линкеры, описанные выше, представляют собой бифункциональные связывающие фрагменты, например, фрагменты, известные в данной области техники, как пригодные для присоединения конъюгационных групп к исходным соединениям, таким как олигонуклеотиды, предложенные в данном документе. Как правило, бифункциональный связывающий фрагмент содержит по меньшей мере две функциональные группы. Одна из функциональных групп выбрана для связывания с определенным сайтом на исходном соединении, а другая выбрана для связывания с конъюгационной группой. Примеры функциональных групп, используемых в бифункциональном связывающем фрагменте, включают, но без ограничения ими, электрофилы для взаимодействия с нуклеофильными группами и нуклеофилы для взаимодействия с электрофильными группами. В определенных вариантах осуществления бифункциональные связывающие фрагменты содержат одну или несколько групп, выбранных из амино, гидроксила, карбоновой кислоты, тиола, алкила, алкенила и алкинила.

Примеры конъюгационных линкеров включают, но не ограничиваются этим, пирролидин, 8-амино-3,6-диоксаоктановую кислоту (ADO), сукцинимидил-4-(N-малеимидометил) циклогексан-1-карбоксилат (SMCC) и 6-аминогексановую кислоту (AHEX или AHA). Другие конъюгационные линкеры включают, но не ограничиваются этим, замещенный или незамещенный C_1-C_{10} алкил, замещенный или незамещенный C_2-C_{10} алкенил или замещенный или незамещенный C_2-C_{10} алкинил, при этом неограничивающий перечень предпочтительных групп заместителей включает гидроксил, амино, алкокси, карбокси, бензил, фенил, нитро, тиол, тиоалкокси, галоген, алкил, арил,

алкенил и алкинил.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 1-10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат 2- 5 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат в точности 3 линкер-нуклеозида. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат мотив TCA. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды представляют собой модифицированные нуклеозиды. В определенных вариантах осуществления такие линкер-нуклеозиды содержат модифицированный сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды являются немодифицированными. В определенных вариантах осуществления линкер-нуклеозиды содержат необязательно защищенное гетероциклическое основание, выбранное из пурина, замещенного пурина, пиримидина или замещенного пиримидина. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой нуклеозид, выбранный из урацила, тимина, цитозина, 4-N-бензоилцитозина, 5-метилцитозина, 4-N-бензоил-5-метилцитозина, аденина, 6-N-бензоладенина, гуанина и 2-N-изобутирилгуанина. Обычно желательно, чтобы линкер-нуклеозиды отщеплялись от олигомерного соединения после того, как оно достигнет целевой ткани. Соответственно, линкер-нуклеозиды обычно связаны друг с другом и с остальной частью олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой фосфодиэфирные связи.

В данном документе линкер-нуклеозиды не считаются частью олигонуклеотида. Соответственно, в вариантах осуществления, в которых олигомерное соединение содержит олигонуклеотид, состоящий из определенного количества или диапазона связанных нуклеозидов и/или определенного процента комплементарности с эталонной нуклеиновой кислотой, и олигомерное соединение также содержит конъюгационную группу, содержащую конъюгационный линкер, содержащий линкер-нуклеозиды, при этом эти линкер-нуклеозиды не учитываются в длине олигонуклеотида и не используются при определении процента комплементарности олигонуклеотида для эталонной нуклеиновой кислоты. Например, олигомерное соединение может содержать (1) модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и (2) конъюгационную группу, содержащую 1-10 линкер-нуклеозидов, которые являются смежными с нуклеозидами модифицированного олигонуклеотида. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет более 30. В качестве альтернативы олигомерное соединение может содержать модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 8-30 нуклеозидов, и не содержать конъюгационную группу. Общее количество смежных связанных нуклеозидов в таком олигомерном соединении составляет не более 30. Если не указано иное, конъюгационные линкеры содержат не более 10 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 5 линкер-нуклеозидов. В определенных

вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 3 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 2 линкер-нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления конъюгационные линкеры содержат не более 1 линкер-нуклеозида.

В определенных вариантах осуществления желательно, чтобы конъюгационная группа была отщеплена от олигонуклеотида. Например, в определенных обстоятельствах олигомерные соединения, содержащие определенный конъюгационный фрагмент, лучше поглощаются определенным типом клеток, но после поглощения олигомерного соединения желательно, чтобы конъюгационная группа была расщеплена для высвобождения неконъюгированного или исходного олигонуклеотида. Таким образом, определенные конъюгационные линкеры могут содержать один или несколько расщепляемых фрагментов. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой группу атомов, содержащую по меньшей мере одну расщепляемую связь. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит группу атомов, имеющих одну, две, три, четыре или более четырех расщепляемых связей.В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент избирательно расщепляется внутри клетки или субклеточного компартмента, такого как лизосома. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент селективно расщепляется эндогенными ферментами, такими как нуклеазы.

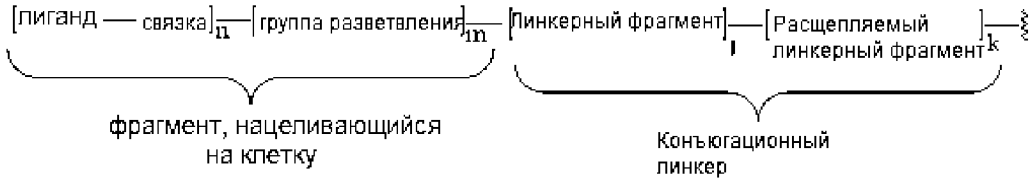
В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь выбрана из амида, сложного эфира, эфира, одного или обоих сложных эфиров фосфодиэфира, сложного фосфатного эфира, карбамата или дисульфида. В определенных вариантах осуществления расщепляемая связь представляет собой один или оба сложных эфира фосфодиэфира. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит фосфат или фосфодиэфир. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой фосфатную или фосфодиэфирную связь между олигонуклеотидом и конъюгационным фрагментом или конъюгационной группой.

В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент содержит один или несколько линкер-нуклеозидов или состоит из них. В определенных таких вариантах осуществления один или несколько линкер-нуклеозидов связаны друг с другом и/или с остатком олигомерного соединения посредством расщепляемых связей. В определенных вариантах осуществления такие расщепляемые связи представляют собой немодифицированные фосфодиэфирные связи. В определенных вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет собой 2'-дезоксинуклеозид, который присоединен к 3'- или 5'-концевому нуклеозиду олигонуклеотида посредством фосфодиэфирной межнуклеозидной связи и ковалентно присоединен к остатку конъюгационного линкера или конъюгационного фрагмента посредством фосфатной или фосфоротиоатной связи. В определенных таких вариантах осуществления расщепляемый фрагмент представляет

собой 2'-дезоксиаденозин.

3. **Фрагменты, нацеливающиеся на клетки**

В определенных вариантах осуществления конъюгационная группа содержит фрагмент, нацеливающийся на клетку. В определенных вариантах осуществления конъюгационная группа имеет общую формулу:



где n равен от 1 до приблизительно 3, m равен 0, когда n равен 1, m равен 1, когда n равен 2 или больше, j равен 1 или 0 и k равен 1 или 0.

В определенных вариантах осуществления n равен 1, j равен 1 и k равен 0. В определенных вариантах осуществления n равен 1, j равен 0 и k равен 1. В определенных вариантах осуществления n равен 1, j равен 1 и k равен 1. В определенных вариантах осуществления n равен 2, j равен 1 и k равен 0. В определенных вариантах осуществления n равен 2, j равен 0 и k равен 1. В определенных вариантах осуществления n равен 2, j равен 1 и k равен 1. В определенных вариантах осуществления n равен 3, j равен 1 и k равен 0. В определенных вариантах осуществления n равен 3, j равен 0 и k равен 1. В определенных вариантах осуществления n равен 3, j равен 1 и k равен 1.

В определенных вариантах осуществления конъюгационные группы содержат фрагменты, нацеливающиеся на клетку, которые имеют по меньшей мере один связанный лиганд. В определенных вариантах осуществления фрагменты, нацеливающиеся на клетку, содержат два связанных лиганда, ковалентно связанных с группой разветвления. В определенных вариантах осуществления фрагменты, нацеливающиеся на клетку, содержат три связанных лиганда, ковалентно связанных с группой разветвления.

Определенные концевые группы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат одну или несколько концевых групп. В определенных таких вариантах осуществления олигомерные соединения содержат стабилизированный 5’-фосфат. Стабилизированные 5’-фосфаты включают, но не ограничиваются этим, 5’-фосфонаты, включая, но не ограничиваясь этим, 5’-винилфосфонаты. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или несколько нуклеозидов, в которых отсутствует азотистое основание, и/или инвертированных нуклеозидов. В определенных вариантах осуществления концевые группы содержат один или несколько 2’-связанных нуклеозидов. В определенных таких вариантах осуществления 2’-связанный нуклеозид представляет собой нуклеозид, в котором отсутствует азотистое основание.

III. Олигомерные дуплексы

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения, описанные в данном документе, содержат олигонуклеотид, имеющий последовательность нуклеиновых

оснований, комплементарную последовательности целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления олигомерное связано со вторым олигомерным соединением с образованием олигомерного дуплекса. Такие олигомерные дуплексы содержат первое олигомерное соединение, имеющее участок, комплементарный целевой нуклеиновой кислоте, и второе олигомерное соединение, имеющее участок, комплементарный первому олигомерному соединению. В определенных вариантах осуществления первое олигомерное соединение олигомерного дуплекса содержит (1) модифицированный или немодифицированный олигонуклеотид и необязательно конъюгационную группу и (2) второй модифицированный или немодифицированный олигонуклеотид и необязательно конъюгационную группу, или состоит из них. Одно или оба олигомерных соединения олигомерного дуплекса могут содержать конъюгационную группу. Олигонуклеотиды каждого олигомерного соединения олигомерного дуплекса могут содержать некомплементарные выступающие нуклеозиды.

Антисмысловая активность

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения и олигомерные дуплексы способны гибридизоваться с целевой нуклеиновой кислотой, что приводит к по меньшей мере одной антисмысловой активности; такие олигомерные соединения и олигомерные дуплексы представляют собой антисмысловые соединения. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения обладают антисмысловой активностью, когда они снижают количество или активность целевой нуклеиновой кислоты на 25% или более в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления антисмысловые соединения избирательно влияют на одну или несколько целевых нуклеиновых кислот. Такие антисмысловые соединения содержат последовательность нуклеиновых оснований, которая гибридизуется с одной или несколькими целевыми нуклеиновыми кислотами, что приводит к одной или нескольким необходимым антисмысловым активностям, и не гибридизуется с одной или несколькими нецелевыми нуклеиновыми кислотами, или не гибридизуется с одной или несколькими нецелевыми нуклеиновыми кислотами таким образом, что приводит к значительной нежелательной антисмысловой активности.

При определенных антисмысловых активностях гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к рекрутингу белка, который расщепляет целевую нуклеиновую кислоту. Например, определенные антисмысловые соединения приводят к опосредованному РНКазой Н расщеплению целевой молекулы нуклеиновой кислоты. РНКаза Н представляет собой клеточную эндонуклеазу, которая катализирует расщепление нити РНК в составе дуплекса РНК:ДНК. ДНК в таком дуплексе РНК:ДНК необязательно должна быть немодифицированной ДНК. В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны антисмысловые соединения, которые являются достаточно «ДНК-подобными», чтобы вызывать активность РНКазы Н. В определенных вариантах осуществления допускается наличие одного или более не ДНК-подобных нуклеозидов в гэпе гэпмера.

При определенных антисмысловых активностях антисмысловое соединение или участок антисмыслового соединения включаются в РНК-индуцированный комплекс сайленсинга (RISC), что в конечном итоге приводит к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты. Например, определенные антисмысловые соединения приводят к расщеплению целевой нуклеиновой кислоты с помощью Argonaute. Антисмысловые соединения, которые загружаются в RISC, представляют собой соединения для RNAi. Соединения для RNAi могут быть двухнитевыми (siRNA) или однонитевыми (ssRNA).

В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой не приводит к рекрутингу белка, который расщепляет эту целевую нуклеиновую кислоту. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению сплайсинга целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к ингибированию связывающего взаимодействия между целевой нуклеиновой кислотой и белком или другой нуклеиновой кислотой. В определенных вариантах осуществления гибридизация антисмыслового соединения с целевой нуклеиновой кислотой приводит к изменению трансляции целевой нуклеиновой кислоты.

Антисмысловые активности могут наблюдаться прямо или косвенно. В определенных вариантах осуществления наблюдение или обнаружение антисмысловой активности включает наблюдение или обнаружение изменения количества целевой нуклеиновой кислоты или белка, кодируемого такой целевой нуклеиновой кислотой, изменение соотношения вариантов сплайсинга нуклеиновой кислоты или белка и/или фенотипическое изменение в клетке или в организме субъекта.

Определенные целевые нуклеиновые кислоты

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат олигонуклеотид, содержащий участок, который является комплементарным целевой нуклеиновой кислоте, или состоят из него. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой эндогенную молекулу РНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота кодирует белок. В определенных таких вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота выбрана из: зрелой мРНК и пре-мРНК, включая интронные, экзонные и нетранслируемые области. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой зрелую мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая нуклеиновая кислота представляет собой пре-мРНК. В определенных вариантах осуществления целевая область полностью находится внутри интрона. В определенных вариантах осуществления целевая область охватывает соединение интрон/экзон. В определенных вариантах осуществления целевая область составляет по меньшей мере 50% внутри интрона.

Комплементарность/ошибочные спаривания с целевой нуклеиновой кислотой

Можно вводить ошибочно спаренные основания без устранения активности. Например, Gautschi et al (J. Natl. Cancer Inst. 93:463-471, March 2001) продемонстрировали

способность олигонуклеотида, имеющего 100% комплементарность к мРНК bcl-2 и имеющего 3 ошибочные спаривания с мРНК bcl-xL, к снижению экспрессии как bcl-2, так и bcl-xL in vitro и in vivo. Кроме того, этот олигонуклеотид продемонстрировал значительную противоопухолевую активность in vivo. Maher and Dolnick (Nuc. Acid. Res. 16:3341-3358, 1988) исследовали серию тандемных олигонуклеотидов из 14 нуклеиновых оснований и олигонуклеотидов из 28 и 42 нуклеиновых оснований, состоящих из последовательности двух или трех тандемных олигонуклеотидов соответственно, в отношении их способности прекращать трансляцию DHFR человека в анализе ретикулоцитов кролика. Каждый из трех олигонуклеотидов из 14 нуклеиновых оснований по отдельности был способен ингибировать трансляцию, хотя и на более умеренном уровне, чем олигонуклеотиды из 28 или 42 нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте по всей длине олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды на 99%, 95%, 90%, 85% или 80% комплементарны целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды комплементарны целевой нуклеиновой кислоте на по меньшей мере 80% по всей длине олигонуклеотида и содержат участок, который на 100% или полностью комплементарен целевой нуклеиновой кислоте. В определенных вариантах осуществления длина участка полной комплементарности составляет 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 или 24 нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления олигонуклеотиды содержат одно или более несовпадающих нуклеиновых оснований относительно целевой нуклеиновой кислоты. В определенных вариантах осуществления антисмысловая активность против целевой нуклеиновой кислоты снижается за счет такого несовпадения, но активность против нецелевой нуклеиновой кислоты снижается в большей степени. Таким образом, в определенных вариантах осуществления улучшается селективность олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления несовпадение, в частности, находится внутри олигонуклеотида, имеющего гэпмерный мотив. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 от 5’-конца области гэпа. В определенных вариантах осуществления несовпадение находится в положении 1, 2, 3, 4, 5 или 6 от 5’-конца области 5’ крыла или области 3’ крыла.

ATXN1

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, который является комплементарным целевой нуклеиновой кислоте, при этом целевая нуклеиновая кислота представляет собой нуклеиновую кислоту ATXN1. В определенных вариантах осуществления нуклеиновая кислота ATXN1 имеет последовательность, приведенную в SEQ ID NO: 1 (номер доступа GENBANK № NM_000332.3), SEQ ID NO: 2 (комплементарная последовательность номера доступа GENBANK № NC_000006.12, усеченная от нуклеотида 16296001 до 16764000), SEQ ID NO: 3 (номер доступа GENBANK № NM_001128164.1), SEQ ID NO: 4 (номер доступа

GENBANK № BC011026.1), SEQ ID NO: 5 (номер доступа GENBANK № BC029401.1) или SEQ ID NO: 6 (номер доступа GENBANK № BC047894.1).

В определенных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с олигомерным соединением, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1-6, снижает количество РНК ATXN1 в клетке. В определенных вариантах осуществления приведение клетки в контакт с олигомерным соединением, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1-6, снижает количество ATXN1 в клетке. В определенных вариантах осуществления клетка находится in vitro. В определенных вариантах осуществления клетка находится в организме субъекта. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления приведение клетки в организме субъекта в контакт с олигомерным соединением, комплементарным любой из SEQ ID NO: 1-6, купирует один или более симптомов или отличительных признаков нейродегенеративного заболевания. В определенных вариантах осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой SCA1. В определенных вариантах осуществления симптом или отличительный признак выбран из атаксии походки и конечностей, когнитивных нарушений, затруднений с речью и глотанием, атрофии мозжечка и ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимических аномалий в мозжечке и стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и смерти в течение 10-15 лет после появления симптомов.

В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное любой из SEQ ID NO: 1-6, способно снижать выявляемое количество РНК ATXN1 in vitro на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% при введении в соответствии со стандартным клеточным анализом. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5 или SEQ ID NO: 6, способно снижать количество ATXN1 in vitro на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90% при введении в соответствии со стандартным клеточным анализом. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или SEQ ID NO: 6, способно снижать выявляемое количество РНК ATXN1 в ЦСЖ субъекта на по меньшей мере 10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%. В определенных вариантах осуществления олигомерное соединение, комплементарное SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или SEQ ID NO: 6 способно снижать выявляемое количество ATXN1 в ЦСЖ субъекта на по меньшей мере

10%, по меньшей мере 20%, по меньшей мере 30%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 80% или по меньшей мере 90%.

Определенные целевые нуклеиновые кислоты в определенных тканях

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения содержат или состоят из олигонуклеотида, содержащего область, которая является комплементарной целевой нуклеиновой кислоте, при этом целевая нуклеиновая кислота экспрессируется в фармакологически релевантной ткани. В определенных вариантах осуществления фармакологически релевантными тканями являются клетки и ткани, которые составляют центральную нервную систему. Такие ткани включают кору, мозжечок и ствол головного мозга.

Определенные фармацевтические композиции

В определенных вариантах осуществления в данном документе описаны фармацевтические композиции, содержащие одно или несколько олигомерных соединений. В определенных вариантах осуществления каждое из одного или нескольких олигомерных соединений состоит из модифицированного олигонуклеотида. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит стерильный солевой раствор и одно или несколько олигомерных соединений, или состоит из них. В определенных вариантах осуществления стерильный солевой раствор представляет собой солевой раствор фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько олигомерных соединений и стерильную воду, или состоит из них. В определенных вариантах осуществления стерильная вода представляет собой воду фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или несколько олигомерных соединений и фосфатно-солевой буферный раствор (ФСБ). В определенных вариантах осуществления стерильный ФСБ представляет собой ФСБ фармацевтической степени чистоты. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит одно или нескольких олигомерных соединений и искусственную спинномозговую жидкость, или состоит из них. В определенных вариантах осуществления искусственная цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит модифицированный олигонуклеотид и искусственную цереброспинальную жидкость. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления фармацевтическая композиция состоит по сути из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости. В определенных вариантах осуществления искусственная

цереброспинальная жидкость имеет фармацевтическую степень чистоты.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одно или несколько олигомерных соединений и один или несколько наполнителей. В определенных вариантах осуществления наполнители выбраны из воды, солевых растворов, спирта, полиэтиленгликолей, желатина, лактозы, амилазы, стеарата магния, талька, кремниевой кислоты, вязкого парафина, гидроксиметилцеллюлозы и поливинилпирролидона.

В определенных вариантах осуществления олигомерные соединения могут быть смешаны с фармацевтически приемлемыми активными и/или инертными веществами для приготовления фармацевтических композиций или составов. Композиции и способы составления фармацевтических композиций зависят от ряда критериев, включая, но не ограничиваясь ими, способ введения, степень тяжести заболевания или дозу, которую необходимо ввести.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерное соединение, охватывают любые фармацевтически приемлемые соли олигомерного соединения, сложные эфиры олигомерного соединения или соли таких сложных эфиров. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции, содержащие олигомерные соединения, содержащие один или несколько олигонуклеотидов, при введении субъекту, включая человека, способны обеспечивать получение (прямо или косвенно) биологически активного метаболита или его остатка. Соответственно, например, настоящее изобретение также относится к фармацевтически приемлемым солям олигомерных соединений, пролекарствам, фармацевтически приемлемым солям таких пролекарств и другим биоэквивалентам. Подходящие фармацевтически приемлемые соли включают, но не ограничиваясь ими, соли натрия и калия. В определенных вариантах осуществления пролекарства содержат одну или более конъюгационных групп, присоединенных к олигонуклеотиду, при этом конъюгационная группа расщепляется эндогенными нуклеазами в организме.

Липидные фрагменты применяли в видах терапии нуклеиновыми кислотами различными способами. В определенных таких способах нуклеиновая кислота, такая как олигомерное соединение, вводится в предварительно образованные липосомы или липоплексы, состоящие из смесей катионных липидов и нейтральных липидов. В определенных способах комплексы ДНК с моно- или поликатионными липидами образуются без присутствия нейтрального липида. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбран для увеличения распределения фармацевтического агента в определенной клетке или ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбран для увеличения распределения фармацевтического агента в жировой ткани. В определенных вариантах осуществления липидный фрагмент выбран для увеличения распределения фармацевтического агента в мышечной ткани.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции

содержат систему доставки. Примеры систем доставки включают, но не ограничиваясь ими, липосомы и эмульсии. Определенные системы доставки применимы для приготовления определенных фармацевтических композиций, включая композиции, содержащие гидрофобные соединения. В определенных вариантах осуществления используются определенные органические растворители, такие как диметилсульфоксид.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат одну или более тканеспецифических молекул для доставки, предназначенных для доставки одного или более фармацевтических агентов, содержащих предложенное в данном документе олигомерное соединение, в конкретные ткани или типы клеток. Например, в определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции включают липосомы, покрытые тканеспецифическим антителом.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат систему сорастворителей. Определенные из таких систем сорастворителей включают, например, бензиловый спирт, неполярное поверхностно-активное вещество, смешивающийся с водой органический полимер и водную фазу. В определенных вариантах осуществления такие системы сорастворителей используются для гидрофобных соединений. Неограничивающим примером такой системы сорастворителей является система сорастворителей VPD, которая представляет собой раствор абсолютного этанола, содержащий 3% масс./об. бензилового спирта, 8% масс./об. неполярного поверхностно-активного вещества Polysorbate 80™ и 65% масс./об. полиэтиленгликоля 300. Пропорции таких систем сорастворителей можно значительно варьировать без значительного изменения их характеристик растворимости и токсичности. Кроме того, идентичность компонентов сорастворителей может варьироваться: например, вместо Polysorbate 80™ можно использовать другие поверхностно-активные вещества; фракционный размер полиэтиленгликоля может варьироваться; другие биосовместимые полимеры могут заменять полиэтиленгликоль, например, поливинилпирролидон; и другие сахара или полисахариды могут заменять декстрозу.

В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для перорального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтические композиции готовят для буккального введения. В определенных вариантах осуществления фармацевтическую композицию готовят для введения путем инъекции (например, внутривенной, подкожной, внутримышечной, интратекальной (IT), интрацеребровентрикулярной (ICV) и т.д.). В определенных из таких вариантов осуществления фармацевтическая композиция содержит носитель и приготовлена в водном растворе, таком как вода, или физиологически совместимых буферах, таких как раствор Хэнкса, раствор Рингера или физиологический солевой буфер. В определенных вариантах осуществления включены другие ингредиенты (например, ингредиенты, которые способствуют растворимости или служат в качестве консервантов). В некоторых вариантах осуществления суспензии для инъекций готовят с использованием подходящих жидких носителей, суспендирующих агентов и т. п. Определенные фармацевтические

композиции для инъекций представлены в стандартной лекарственной форме, например, в ампулах или в контейнерах для нескольких доз. Определенные фармацевтические композиции для инъекций представляют собой суспензии, растворы или эмульсии в масляных или водных носителях и могут содержать составные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Определенные растворители, подходящие для использования в фармацевтических композициях для инъекций, включают в себя, помимо прочего, липофильные растворители и жирные масла, такие как кунжутное масло, синтетические сложные эфиры жирных кислот, такие как этилолеат, или триглицериды, и липосомы.

Определенные композиции

1. Соединение № 994509

В определенных вариантах осуществления соединение № 994509 характеризуется как 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 'до 3') GCACGGTATTAGTGTCTTCA (SEQ ID NO: 126), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5 'до 3') представляет собой 2'-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 994509 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): Ges ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Ges Gds Tds Ads Tds Tds Ads Gds Tds Gds Tds ^{m}Ceo Teo Tes ^{m}Ces Ae (SEQ ID NO: 126), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

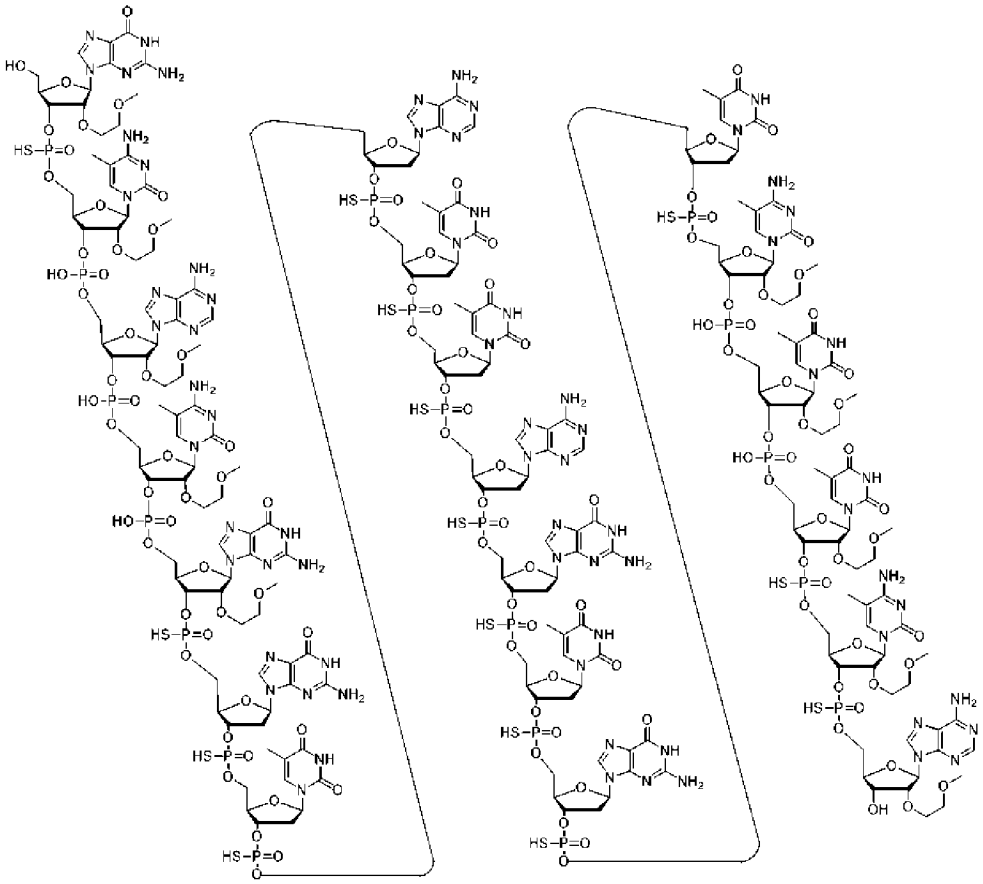
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

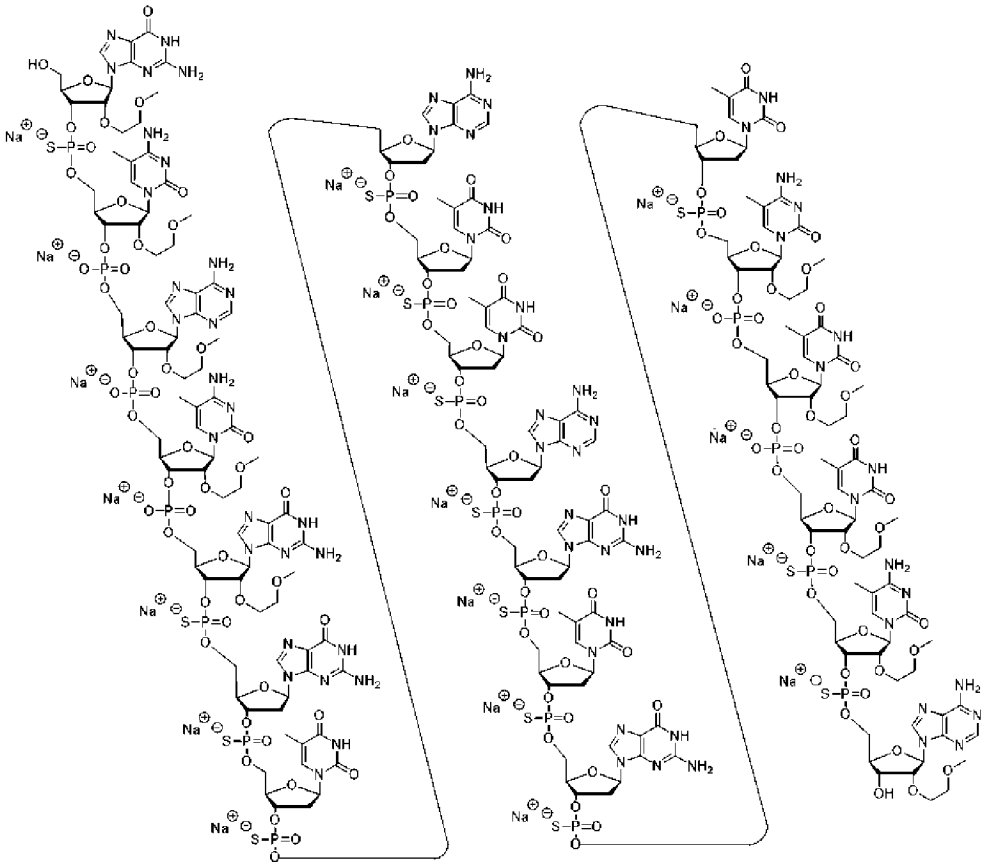
В определенных вариантах осуществления соединение № 994509 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 126).

Структура 1. Соединение № 994509

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 994509 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 126).

Структура 2. Натриевая соль соединения № 994509

2. <u>Соединение № 1040500</u>

В определенных вариантах осуществления соединение № 1040500 характеризуется как 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 'до 3') GCTTCTCAAATCAGGTGTAC (SEQ ID NO: 1045), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5 'до 3') представляет собой 2'-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1040500 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): Ges ^{m}Ceo Teo Teo ^{m}Ces Tds ^{m}Cds Ads Ads Ads Tds ^{m}Cds Ads Gds Gds Teo Geo Tes Aes mCe (SEQ ID NO: 1045), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

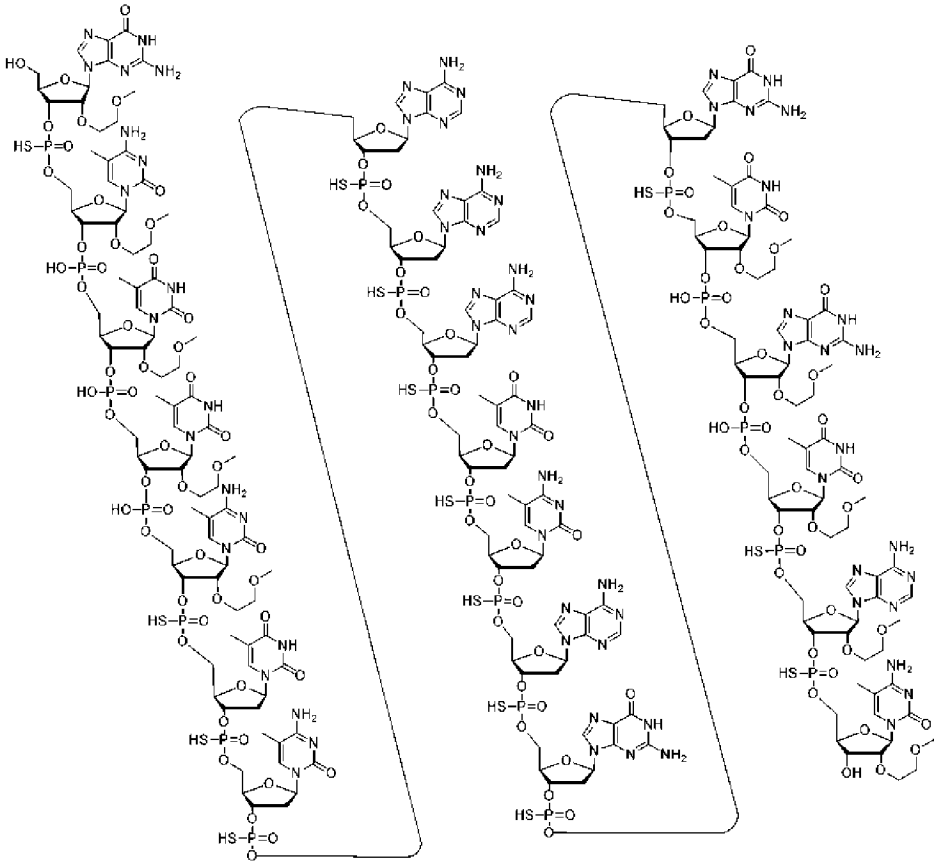
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

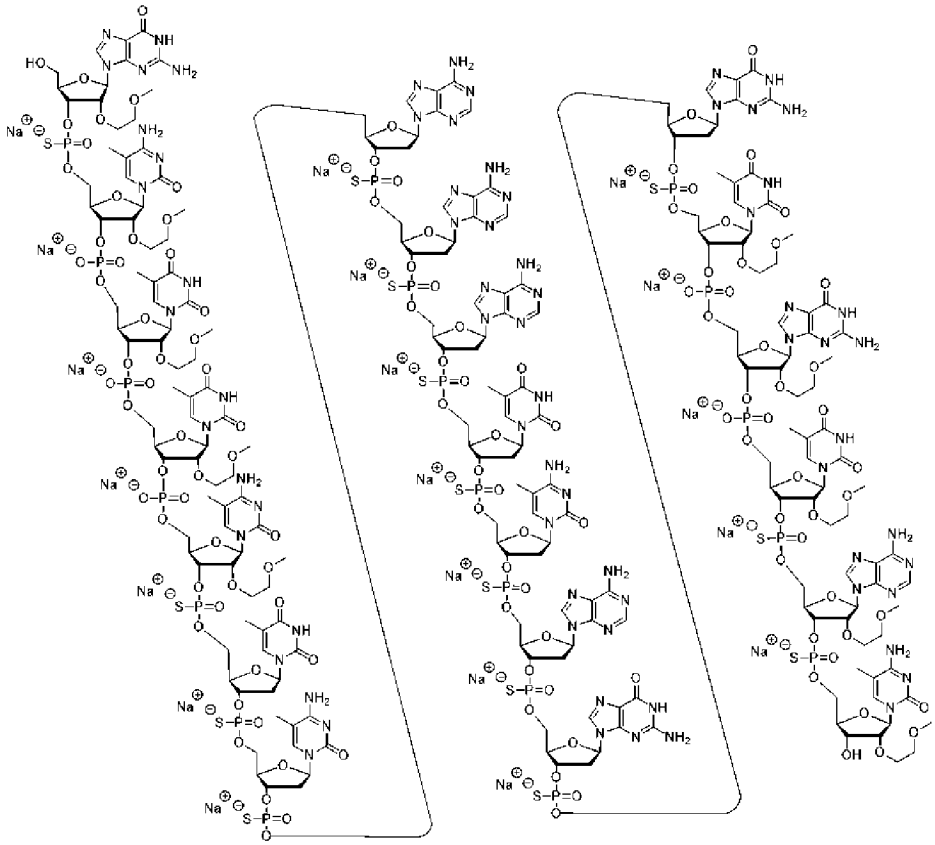
В определенных вариантах осуществления соединение № 1040500 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1045).

Структура 3. Соединение № 1040500

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1040500 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 1045).

Структура 4. Натриевая соль соединения № 1040500

3. Соединение № 1041927

В определенных вариантах осуществления соединение № 1041927 характеризуется как 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 'до 3') GCCTTTATAACTTTTCTTTC (SEQ ID NO: 2552), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5 'до 3') представляет собой 2'-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1041927 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): Ges ^{m}Ceo ^{m}Ceo Teo Tes Tds Ads Tds Ads Ads ^{m}Cds Tds Tds Tds Tds ^{m}Ceo Teo Tes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 2552), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

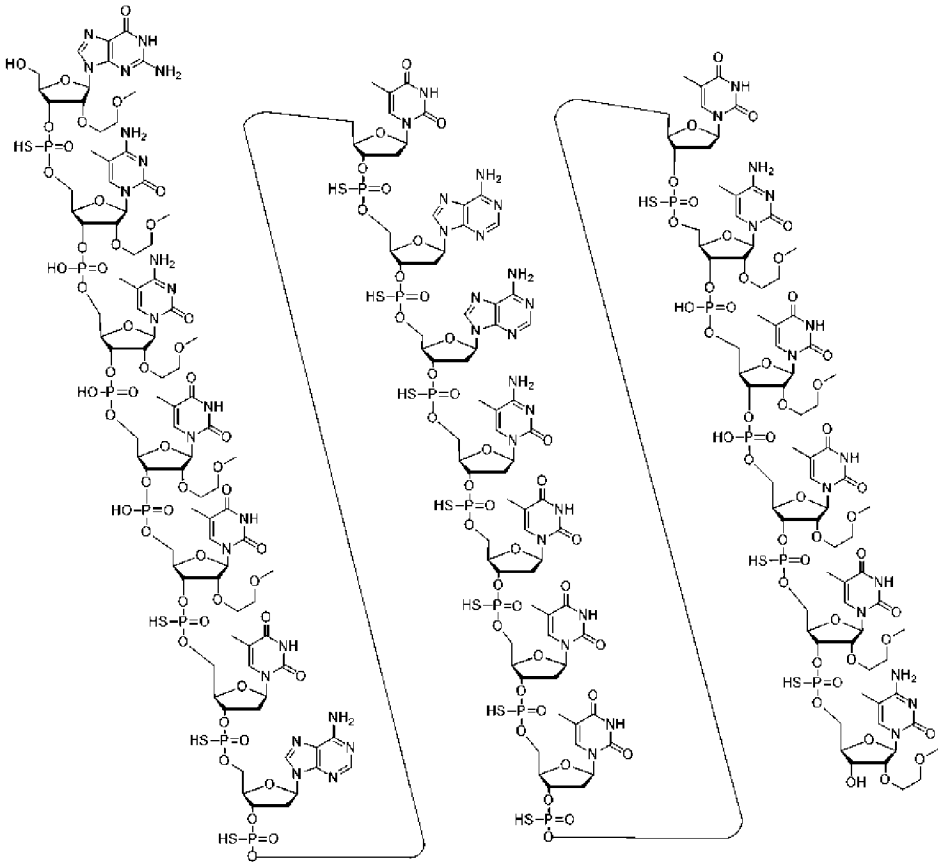
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

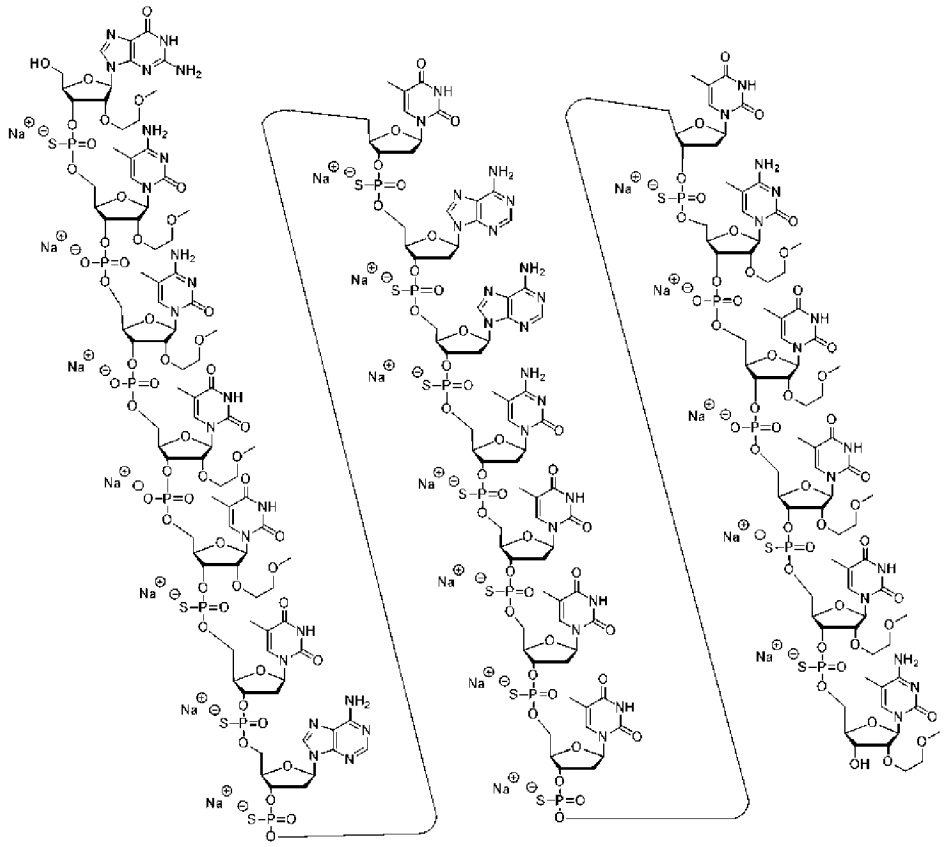
В определенных вариантах осуществления соединение № 1041927 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 2552).

Структура 5. Соединение № 1041927

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1041927 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 2552).

Структура 6. Натриевая соль соединения № 1041927

4. Соединение № 1055001

В определенных вариантах осуществления соединение № 1055001 характеризуется как 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 'до 3') TTCAGTTTAGTTGCAGCCAT (SEQ ID NO: 3190), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5 'до 3') представляет собой 2'-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1055001 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): Tes Teo ^{m}Ceo Aeo Ges Tds Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Ads Geo ^{m}Ceo ^{m}Ces Aes Te (SEQ ID NO: 3190), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

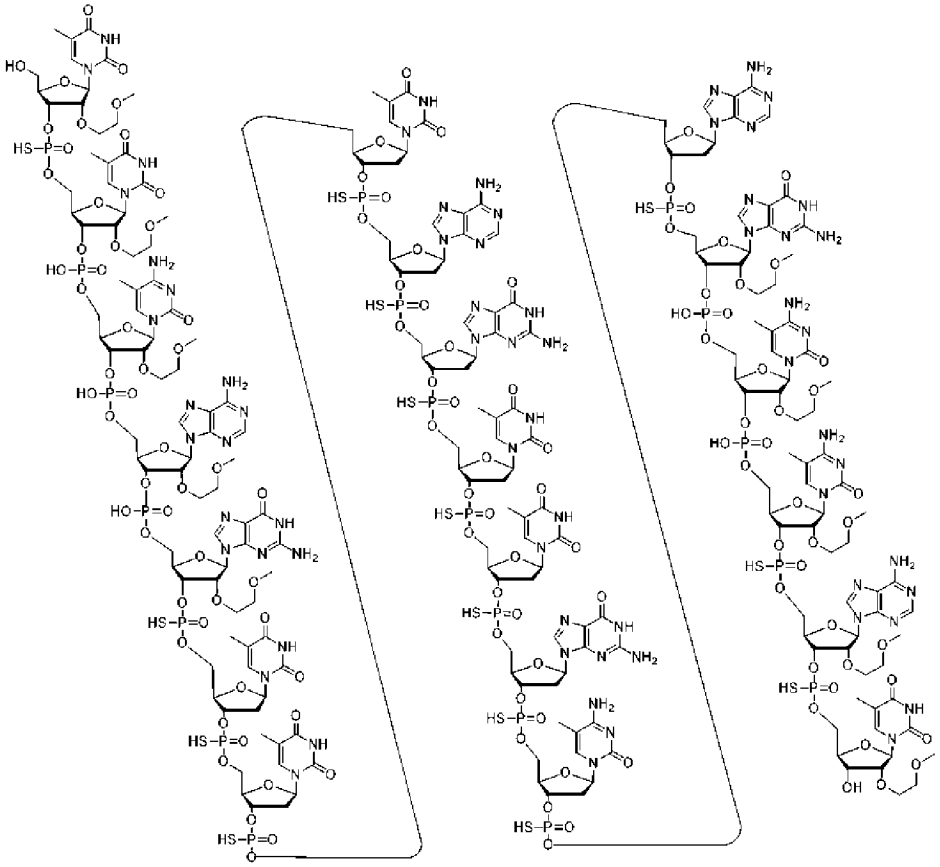
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

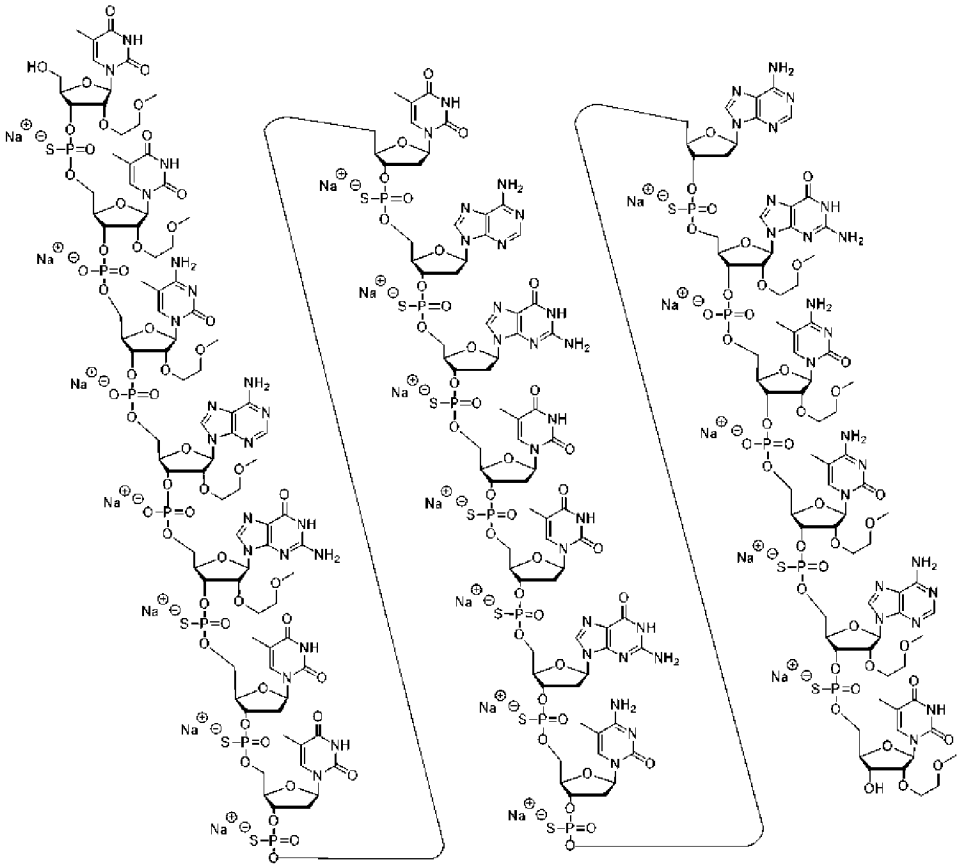
В определенных вариантах осуществления соединение № 1055001 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3190).

Структура 7. Соединение № 1055001

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1055001 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3190).

Структура 8. Натриевая соль соединения № 1055001

5. Соединение № 1371311

В определенных вариантах осуществления соединение № 1371311 характеризуется как 5-10-5 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 'до 3') CCCGTATTCCTCTTACCATC (SEQ ID NO: 3590), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 16-20 (от 5 'до 3') представляет собой 2'-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-15 представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 2-3, 3-4, 4-5, 16-17 и 17-18 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 14-15, 15-16, 18-19 и 19-20 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1371311 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): ^{m}Ces ^{m}Ceo ^{m}Ceo Geo Tes Ads Tds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Tds Tds Ads ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3590), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

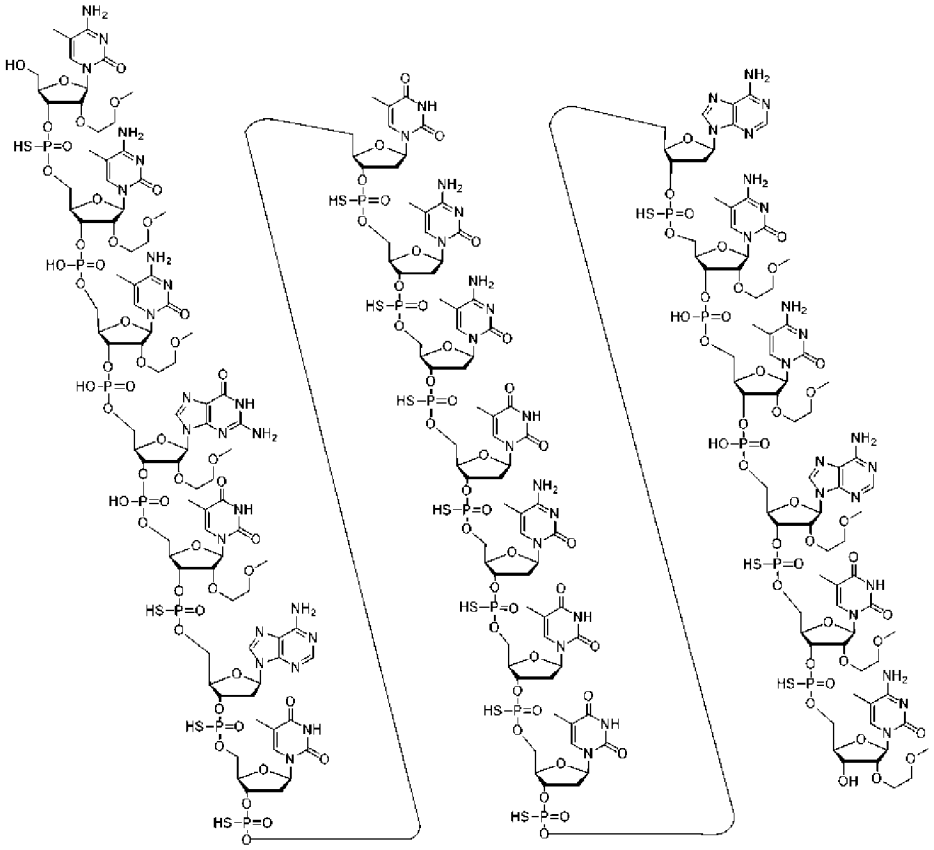
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

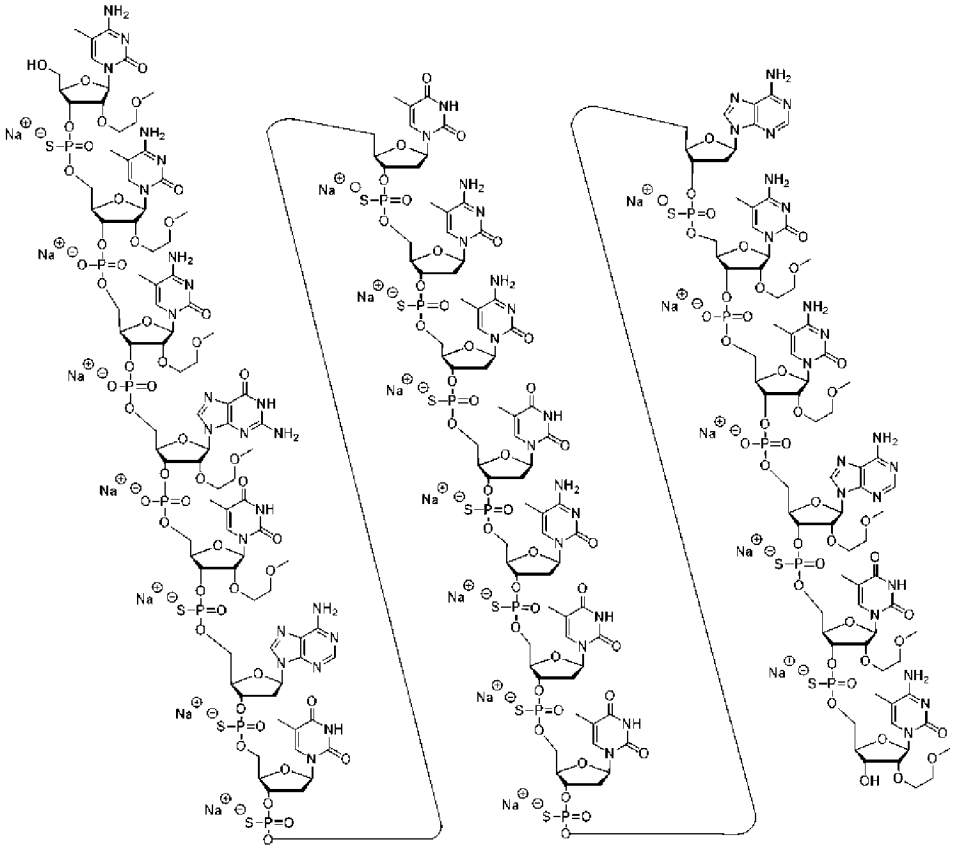
В определенных вариантах осуществления соединение № 1371311 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590).

Структура 9. Соединение № 1371311

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1371311 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590).

Структура 10. Натриевая соль соединения № 1371311

6. Соединение № 1385293

В определенных вариантах осуществления соединение № 1385293 характеризуется как 5-8-4 MOE гэпмер, имеющий последовательность (от 5 ‘до 3’) TCAGTTTAGTTGCAGCC (SEQ ID NO: 3638), где каждый из нуклеозидов 1-5 и 14-17 (от 5 ‘до 3’) представляет собой 2’-MOE нуклеозиды, и каждый из нуклеозидов 6-13 представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозиды, при этом межнуклеозидные связи между нуклеозидами 4-5 и 14-15 представляют собой фосфодиэфирные межнуклеозидные связи и межнуклеозидные связи между нуклеозидами 1-2, 3-4, 5-6, 6-7, 7-8, 8-9, 9-10, 10-11, 11-12, 12-13, 13-14, 15-16 и 16-17 представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи, и каждый цитозин представляет собой 5-метилцитозин.

В определенных вариантах осуществления соединение № 1385293 представлено следующим химическим обозначением (от 5’ к 3’): Tes ^{m}Ces Aes Geo Tes Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Aeo Ges ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3638), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

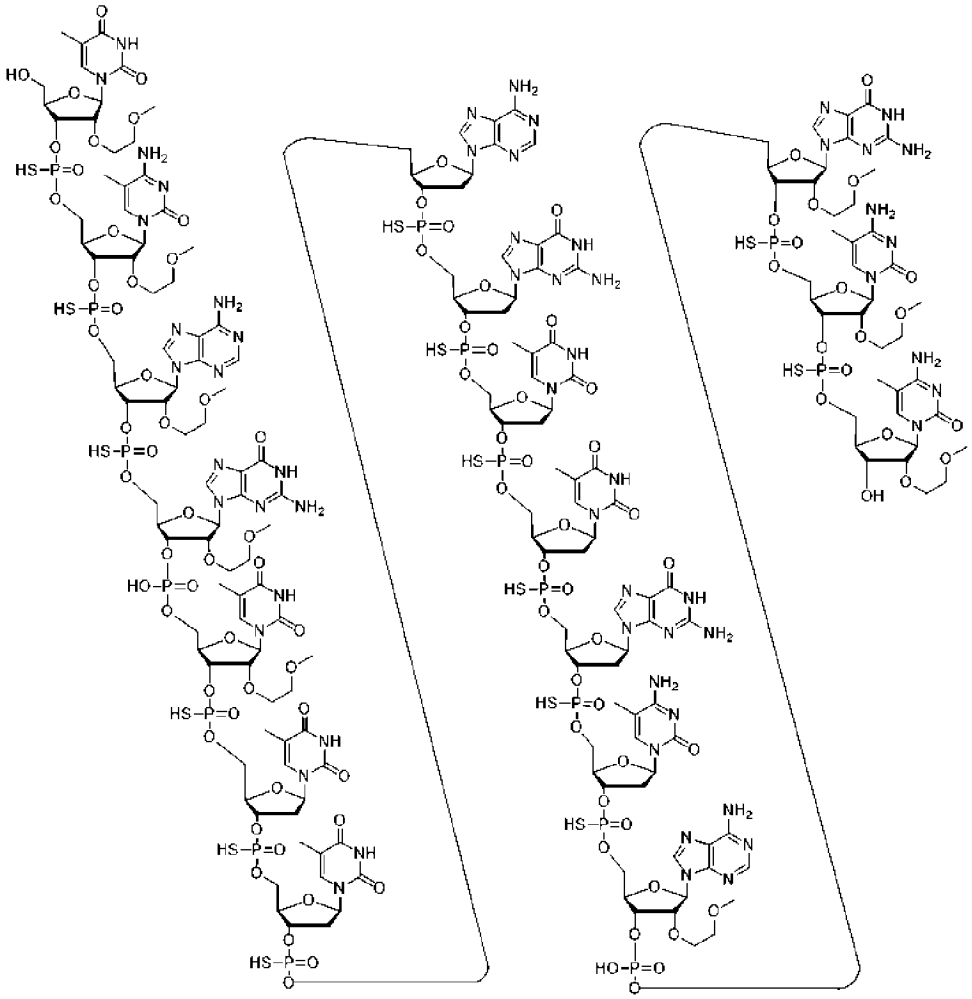
e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

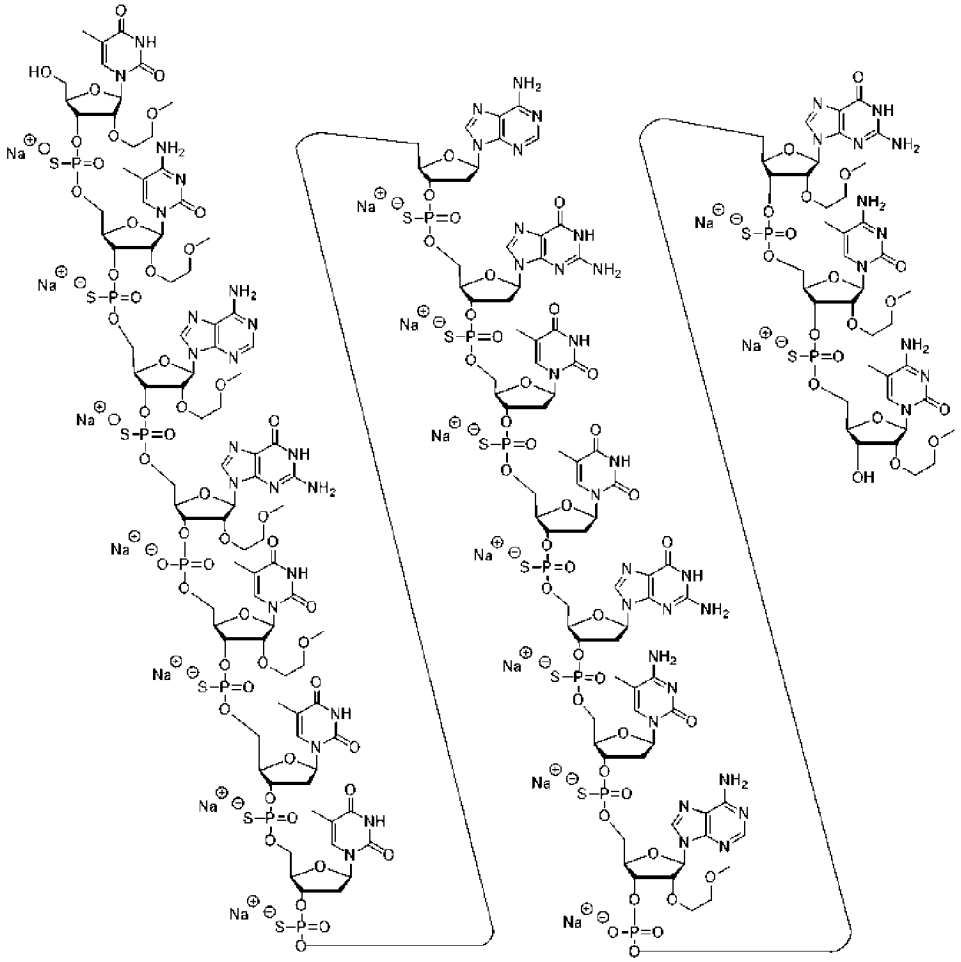
В определенных вариантах осуществления соединение № 1385293 представлено следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638).

Структура 11. Соединение № 1385293

В определенных вариантах осуществления натриевая соль соединения № 1385293 представлена следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638).

Структура 12. Натриевая соль соединения № 1385293

<u>Определенные области горячих точек</u>

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания в диапазонах, указанных ниже, содержат область горячих точек нуклеиновой кислоты ATXN1. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах области горячих точек нуклеиновой кислоты ATXN1, обеспечивают в среднем более чем 75% снижения РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах области горячих точек нуклеиновой кислоты ATXN1, обеспечивают в среднем 24% или более снижения РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах области горячих точек нуклеиновой кислоты ATXN1, обеспечивают в среднем 45% или более снижения РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе.

1. **<u>Нуклеиновые основания 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2</u>**

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2 составляют область горячих точек. В

определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры со смешанными крыльями.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-8-4 MOE гэпмеры или 5-8-4 смешанные MOE/cEt гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры со смешанными крыльями имеют сахарный мотив в порядке от 5’ к 3’: eeeeedddddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, а «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE. В определенных вариантах осуществления гэпмеры содержат 2’-замещенный нуклеозид в гэпе. В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид содержит 2’-OMe сахарный фрагмент. В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид находится в положении 2 гэпа (от 5’ к 3’). В определенных вариантах осуществления гэпмеры имеют сахарный мотив в порядке от 5’ к 3’: eeeeedyddddddddeeeee или eeeeedyddddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE, а «y» представляет сахарный фрагмент 2’-OMe.

В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s») межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи soooossssssssssooss, sssossssssssssosss, sssossssssssoss или soooooossssssssssoss, где каждое «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждое «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 196, 274, 352, 430, 508, 2578, 2655, 2732, 2809, 2886, 2963, 3121, 3122, 3190, 3191, 3192, 3262, 3330, 3331, 3332, 3401, 3402, 3575, 3577, 3620, 3624, 3638-3640, 3653-3655, 3662, 3665 и 3669 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений №№: 994446-994450, 1040296-1040301, 1055001-1055011, 1342062, 1342063, 1342067, 1342068, 1365271,

1365272, 1365274, 1365294, 1365299, 1365300, 1371818, 1371821, 1371827, 1371829, 1371837,1371843, 1371866, 1371869, 1371871, 1371876, 1385293, 1394156-1394160, 1394162, 1394164, 1394166-1394168, 1394533, 1394544, 1394546, 1394549 и 1394553 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 58% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 90% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 5472-5552 SEQ ID NO: 1 или 459725-459805 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 52% снижение РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе.

2. **<u>Нуклеиновые основания 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2</u>**

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2 составляют область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными нуклеиновым основаниям 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры со смешанными крыльями.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-8-4 MOE гэпмеры или 5-8-4 смешанные MOE/cEt гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры со смешанными крыльями имеют сахарный мотив в порядке от 5’ к 3’: eeeeedddddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, а «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE.

В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s») межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах

осуществления модифицированные нуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи sooossssssssssooss, sssossssssssssosss, sssossssssssoss или soooooossssssssssoss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 42, 120, 198, 276, 509, 587, 2502, 2579, 2656, 2733, 2810, 2887, 2964, 3585, 3588-3590, 3615, 3618, 3622, 3657, 3660, 3661, 3663, 3664 и 3666-3668 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений №№: 994458-994463, 1040327-1040333, 1367569, 1367580-1367581, 1367589-1367591, 1371311, 1371820, 1371823, 1371825, 1371842, 1371865, 1371868, 1371870, 1371873, 1371875, 1371877, 1394161, 1394163, 1394165, 1394524, 1394538, 1394541, 1394543, 1394545, 1394548 и 1394550-1394552 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 26% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 78% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 5906-6005 SEQ ID NO: 1 или 460159-460258 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 51% снижение РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе.

3. **<u>Нуклеиновые основания 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2</u>**

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2 составляют область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными нуклеиновым основаниям 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s»)

межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи sooossssssssssooss, sssossssssssssosss или soooooossssssssoss, где каждое «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждое «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 48, 126, 2044 и 2121 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений №№: 994508, 994509, 1040499, 1040450, 1394513 и 1394529 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462145 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 61% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462145 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 79% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 7868-7911 SEQ ID NO: 1 или 462121-462164 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 53% снижение РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе.

4. **<u>Нуклеиновые основания 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2</u>**

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2 составляют область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными нуклеиновым основаниям 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s») межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи sooossssssssssooss, sssossssssssssosss или soooooossssssssoss, где каждое «s»

представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждое «о» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 128, 206, 284, 1045, 1122, 1199 и 1276 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений №№: 994525-994527, 1040500-1040503, 1394514 и 1394525 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 54% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 79% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 8481-8514 SEQ ID NO: 1 или 462734-462767 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 48% снижение РНК ATXN1 in vivo в стандартном in vivo анализе.

5. **<u>Нуклеиновые основания 446679-446706 SEQ ID NO: 2</u>**

В определенных вариантах осуществления нуклеиновые основания 446679-446706 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными нуклеиновым основаниям 446679-446706 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры.

В определенных вариантах осуществления 446679-446706 SEQ ID NO: 2 содержат область горячих точек. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными в пределах 446679-446706 SEQ ID NO: 2. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды представляют собой гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой MOE-гэпмеры. В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В

определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s») межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи soooossssssssssooss, sssossssssssssssosss или soooooossssssssssoss, где каждое «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждое «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 2475, 2552, 2629, 2706, 2783, 3627-3630 и 3644 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 446679-446706 SEQ ID NO: 2.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений №№: 1041926-1041930, 1364282, 1365258-1365261, 1365282-1365284, 1365287 и 1394522 являются комплементарными в пределах нуклеиновых оснований 446679-446706 SEQ ID NO: 2.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 446679-446706 SEQ ID NO: 2, обеспечивают по меньшей мере 67% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные в пределах нуклеиновых оснований 446679-446706 SEQ ID NO: 2, обеспечивают в среднем 81% снижение РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе.

6. Дополнительные области горячих точек

В определенных вариантах осуществления диапазоны, описанные в таблице ниже, содержат области горячих точек. Каждая область горячих точек начинается с нуклеинового основания SEQ ID NO: 1, указанного в столбце «Старт-сайт SEQ ID NO: 1», и заканчивается нуклеиновым основанием SEQ ID NO: 1, указанным в столбце «Стоп-сайт SEQ ID NO: 1». В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды являются комплементарными в пределах любой из областей горячих точек 1-53, определенных в таблице ниже. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 17 нуклеиновых оснований. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды имеют длину 20 нуклеиновых оснований.

В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры представляют собой 5-8-4 MOE гэпмеры или 5-8-4 смешанные MOE/cEt гэпмеры. В определенных вариантах осуществления гэпмеры со смешанными крыльями имеют сахарный мотив в порядке от 5’ к 3’: eeeeeddddddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, а «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE. В определенных вариантах осуществления гэпмеры содержат 2’-замещенный нуклеозид в гэпе. В определенных вариантах осуществления 2’-замещенный нуклеозид содержит 2’-OMe сахарный фрагмент. В определенных вариантах

осуществления 2’-замещенный нуклеозид находится в положении 2 гэпа (от 5’ к 3’). В определенных вариантах осуществления гэпмеры имеют сахарный мотив в порядке от 5’ к 3’: eeeeedydddddddeeeee или eeeeedydddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет сахарный фрагмент cEt, «e» представляет сахарный фрагмент 2’-MOE, а «y» представляет сахарный фрагмент 2’-OMe.

В определенных вариантах осуществления межнуклеозидные связи модифицированных олигонуклеотидов представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи и фосфодиэфирные межнуклеозидные связи. В определенных вариантах осуществления фосфодиэфирные («o») и фосфоротиоатные («s») межнуклеозидные связи расположены в порядке от 5’ к 3’: В определенных вариантах осуществления модифицированные нуклеотиды имеют мотив межнуклеозидной связи sooossssssssssooss, sssossssssssssosss, sssossssssssoss или sooooossssssssssoss, где каждый «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а каждый «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

Последовательности нуклеиновых оснований соединений, приведенных в столбце «№ соединения в диапазоне» в таблице ниже, являются комплементарными SEQ ID NO: 2 в пределах указанной области горячих точек. Последовательности нуклеиновых оснований олигонуклеотидов, приведенные в столбце «SEQ ID NO: в диапазоне» в таблице ниже, являются комплементарными целевой последовательности SEQ ID NO: 2 в пределах указанной области горячих точек.

В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновым основаниям в пределах области горячих точек, обеспечивают по меньшей мере «Мин. % сниж. in vitro» (минимальный % снижения по сравнению с необработанными контрольными клетками) РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе, как указано в таблице ниже. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновым основаниям в пределах области горячих точек, обеспечивают в среднем «Средн. % сниж. in vitro» (средний % снижения по сравнению с необработанными контрольными клетками) РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе, как указано в таблице ниже. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновым основаниям в пределах области горячих точек, обеспечивают максимум «Макс. % сниж. in vitro» (максимальный % снижения по сравнению с необработанными контрольными клетками) РНК ATXN1 in vitro в стандартном клеточном анализе, как указано в таблице ниже. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновым основаниям в пределах области горячих точек, обеспечивают в среднем «Средн. % сниж. in vitro» (средний % снижения по сравнению с обработанными ФСБ животными) РНК ATXN1 in vitro в стандартном in vivo анализе кортикальной ткани, как указано в таблице ниже. Следует отметить, что вследствие используемой трансгенной мышиной модели только соединения, нацеленные на нуклеозиды 435531-464889 SEQ ID NO: 2 исследовали

in vivo; «н. д.» означает, что для соединений в этом диапазоне недоступны in vivo данные. В других случаях среднее снижение in vivo включает подгруппу соединений в любой заданной горячей точке, поскольку не все соединения исследовали in vivo.

Таблица 1

Горячие точки ATXN1

ID горячей точки	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Мин. % сниж. in vitro	Макс. % сниж. in vitro	Средн. % сниж. in vitro	Средн. % сниж. in vivo (ctx)	Соединение № в диапазоне	SEQ ID NO в диапазоне
1	5477	5552	459730	459805	58	96	90	54	994446-994450, 1040296-1040301, 1055001-1055011, 1342062, 1342067, 1365271, 1365272, 1365274, 1365294, 1365299-1365300, 1371818, 1371827, 1371829, 1371837, 1371843,1371871, 1371876,	196, 274, 352, 430, 508, 2578, 2655, 2732, 2809, 2886, 2963, 3121, 3122, 3190-3192, 3262, 3330-3332, 3401, 3402, 3575, 3577, 3620,

									1385293, 1394156-1394160, 1394162, 1394164, 1394166-1394168, 1394533, 1394544, 1394546, 1394549, 1394553	3624, 3638-3640, 3653-3655, 3662, 3665, 3669
2	5906	6005	460159	460258	26	97	78	51	994458-994463, 1040327-1040333, 1367569, 1367580-1367581, 1367589-1367591, 1371311, 1371820, 1371823, 1371825, 1371842, 1371865, 1371868, 1371870, 1371873, 1371875, 1371877, 1394161, 1394163, 1394165,	42, 120, 198, 276, 509, 587, 2502, 2579, 2656, 2733, 2810, 2887, 2964, 3585, 3588-3590, 3615, 3618, 3622, 3657, 3660, 3661, 3663, 3664, 3666-3668

									1394524, 1394538, 1394541, 1394543, 1394545, 1394548, 1394550-1394552	
3	7868	7911	462121	462145	61	94	79	53	994508, 994509, 1040499, 1040450, 1394513, 1394529	48, 126, 2044, 2121
4	8481	8514	462734	462767	54	89	79	48	994525-994527, 1040500-1040503, 1394514, 1394525	128, 206, 284, 1045, 1122, 1199, 1276
5	н/д	н/д	446679	446706	67	89	81	24	1041926-1041930, 1364282, 1365258-1365261, 1365282-1365284, 1365287, 1394522	2475, 2552, 2629, 2706, 2783, 3627-3630, 3644
6	99	140	2609	2650	43	90	76	н. д.	994310-994313, 1054946-1054957	179, 257, 335, 413, 3111-3113, 3183, 3253-

										3254, 3321-3322, 3394-3395, 3464-3465
7	195	227	9911	9943	64	92	78	н. д.	994597-994601, 1055055-1055061	137, 215, 293, 371, 449, 3131-3132, 3201, 3341-3342, 3410, 3478
8	243	275	10654	10686	75	93	85	н. д.	994314, 1054962-1054971	491, 3114, 3184-3185, 3255-3256, 3323-3324, 3396, 3466-3467
9	413	454	106155	106196	68	95	86	н. д.	994318-994324	25, 180, 258, 336, 414, 492, 570
10	500	589	178110	178199	60	98	88	н. д.	994325-994328, 1054972-	103, 181, 259, 337, 3115-

									1054984	3117, 3186-3187, 3257-3258, 3325-3326, 3397-3398, 3468-3469
11	587	619	н/д	н/д	80	99	94	н. д.	994329, 1054990-1054999	415, 3119, 3188-3189, 3260-3261, 3328-3329, 3400, 3471-3472
12	3984	4031	458237	458284	77	95	83	24	994408-994409, 1040170-1040173	347, 425, 2728, 2805, 2882, 2959, 3036
13	4434	4457	458687	458710	88*	88*	88*	49	994419, 1342032, 1364280, 1365267, 1365268, 1365270, 1365290-	582, 3563, 3593, 3605, 3621, 3635-3637,

									1365292, 1365298, 1371322, 1371325, 1371809, 1371824, 1371851, 1371854, 1371872, 1385295,1394153-1394155, 1394534, 1394537, 1394539, 1394540, 1394547	3648-3649, 3652, 3656, 3658-3659
14	4497	4553	458750	458806	48	91	78	25	1040205-1040211	651, 728, 805, 882, 959, 2960, 3037
15	4586	4640	458839	458893	63	99	87	50	994420-994422, 1040212-1040215	37, 115, 193, 1036, 1113, 1190, 1267
16	4725	4786	458978	459039	24	98	77	33	994429-994430, 1040222-1040239, 1342061, 1342064, 1342069,	116, 194, 652, 1806, 1883, 1960, 2037, 2114,

									1342071, 1342074-1342076, 1364283, 1365262-1356265, 1365285-1365286, 1365288-1365289, 1371808, 1371810, 1371813, 1371815-1371816, 1371819, 1371822, 1371844-1371845, 1371848, 1371853, 1385294, 1394507, 1394511, 1394518, 1394523, 1394527	2191, 2268, 2345, 2422, 2499, 2576, 2653, 2730, 2807, 2884, 2961, 3038, 3558, 3560-3562, 3574, 3576, 3578, 3592, 3594, 3597, 3604, 3631-3635, 3645, 3646-3647
17	6015	6099	460268	460352	58	94	78	34	994464-994469, 1040334-1040344, 1055012-1055023, 1342039, 1342041,	43, 121, 354, 432, 510, 588, 655, 732, 809, 886, 963, 1040, 1117,

									1342044, 1342046, 1342048	1194, 1271, 1348, 3041, 3123-3125, 3193-3194, 3263-3264, 3333-3334, 3403, 3473-3474, 3541, 3543, 3545, 3565, 3569
18	6919	6960	461172	461213	90	96	93	50	994484, 1040382-1040384	45, 1811, 1888, 1965
19	7076	7114	461329	461367	76	98	89	58	994490-994496, 1040393-1040395, 1394166-1394167, 1394516, 1394530	46, 124, 202, 280, 358, 513, 591,2658, 2735, 2812
20	7696	7741	461949	461994	74	94	87	29	994506, 1040435-1040438	515, 966, 1043, 1120, 1197

21	8194	8257	462447	462510	58	97	82	37	994516-994521, 1040472-1040482, 1394512, 1394517, 1394528, 1394531	49, 127, 205, 283, 361, 439, 1352, 1429, 1506, 1583, 1660, 1737, 1814, 1891, 1968, 2045, 2122
22	9181	9214	463434	463467	68	97	82	51	994549-994551, 1040566-1040567	131, 209, 287, 1201, 1278
23	9472	9513	463725	463766	79	91	84	25	994559-994561, 1055024-1055036	288, 366, 444, 3126-3127, 3195-3197, 3265-3266, 3335-3336, 3404-3405, 3475-3476
24	9667	9730	463920	463983	75	94	86	35	994562-994564, 1040612-	55, 522, 600, 2280,

									1040613	2357
25	10095	10121	464348	464374	66	95	84	13	994571, 1055043-1055048	601, 3129, 3199, 3268, 3339, 3407, 3408
26	10133	10158	464386	464411	84	92	88	н. д.	994572-994574, 1040633	56,134, 212, 1434
27	10237	10277	464490	464530	72	90	82	н. д.	994579-994580, 1040653-1040658	57, 602, 665, 742, 819, 896, 2974, 3051
28	10311	10353	464564	464606	80	95	89	н. д.	994581-994583, 1040663-1040666	135, 213, 291, 1281, 1358, 1435, 1512
29	н/д	н/д	439072	439126	69	99	87	47	994809-994811, 1041407-1041414, 1364281, 1365254-1365255, 1365278, 1365281, 1394526	475, 553, 631, 1920, 1997, 2074, 2151, 2228, 2305, 2382, 2459, 3625-3626, 3642-

										3643
30	н/д	н/д	17722	17748	72	99	87	н. д.	994605, 1055065-1055071	138, 3134, 3202-3203, 3270, 3343, 3412, 3480
31	н/д	н/д	85512	85545	64	92	76	н. д.	994630, 1055084-1055094	219, 3137, 3206-3207, 3273-3274, 3346-3347, 3415-3416, 3483-3484
32	н/д	н/д	179779	179809	43	96	81	н. д.	994690, 1055106-1055113	538, 3140, 3210, 3276-3277, 3350, 3419-3420, 3487
33	н/д	н/д	184181	184213	85	99	94	н. д.	994693, 1055123-1055132	149, 3143, 3212-3213, 3280,

										3352-3353, 3422-3423, 3490-3491
34	н/д	н/д	203033	203066	48	94	76	н. д.	994700, 1055137-1055147	72, 3144-3145, 3214-3215, 3282-3283, 3355-3356, 3425, 3493-3494
35	н/д	н/д	203889	203914	81	98	92	н. д.	994701, 1055151-1055156	150, 3147, 3285, 3357-3358, 3426, 3495
36	н/д	н/д	210720	210755	47	96	80	н. д.	994702, 1055157-1055168	228, 3148-3149, 3217-3218, 3286-3287, 3359-3360, 3427-

										3429, 3496
37	н/д	н/д	212027	212056	69	90	80	н. д.	994703, 1055174-1055182	306, 3151-3152, 3220-3221, 3362, 3430-3431, 3498-3499
38	н/д	н/д	217274	217309	40	97	73	н. д.	994706, 1055186-1055197	540, 3153, 3222-3223, 3290-3291, 3364-3365, 3433-3434, 3500-3502
39	н/д	н/д	226995	227019	75	90	81	н. д.	994713, 1055208-1055212	463, 3156, 3226, 3294, 3368, 3436
40	н/д	н/д	251500	251533	68	94	83	н. д.	994717, 1055224-1055234	152, 3159-3160, 3229, 3297-

										3298, 3370-3371, 3439-3440, 3506-3507
41	н/д	н/д	284223	284260	96	99	98	н. д.	994731, 1055240-1055252	621, 3162, 3163, 3231, 3232, 3299, 3300, 3374, 3375, 3442, 3443, 3509, 3510
42	н/д	н/д	284331	284370	39	98	88	н. д.	994732, 1055253-1055266	76, 3164-3166, 3233-3234, 3301-3302, 3376-3377, 3444-3446, 3511-3512
43	н/д	н/д	291004	291043	93	99	97	н. д.	994734, 1055268-	232, 3167-

									1055281	3168, 3236-3237, 3303-3305, 3378-3379, 3447-3449, 3513-3514
44	н/д	н/д	296997	297034	73	99	95	н. д.	994735, 1055283-1055295	310, 3169-3170, 3238-3240, 3306-3307, 3380-3381, 3450-3451, 3516-3517
45	н/д	н/д	306737	306769	78	98	92	н. д.	994740, 1055300-1055305	77, 3171, 3241, 3309, 3383, 3453, 3519
46	н/д	н/д	318484	318519	88	99	96	н. д.	994743, 1041154, 1055310-1055317	311, 2143, 3173-3174, 3243,

										3311, 3385, 3454-3455, 3520
47	н/д	н/д	332352	332391	54	99	90	н. д.	994756, 1055321-1055334	79, 3175-3177, 3245-3246, 3313-3314, 3387-3388, 3456-3458, 3521-3522
48	н/д	н/д	347813	347852	57	99	84	н. д.	994761, 1055337-1055350	469, 3178-3179, 3248-3249, 3316-3317, 3389-3391, 3459-3460, 3523-3525
49	н/д	н/д	437786	437815	74	97	91	12	1041316-1041322	2302, 2379, 2456, 2533,

										2610, 2687, 2764
50	н/д	н/д	439429	439463	81	96	87	14	1041438-1041443, 1342051, 1342058, 1342043, 1342040	1844, 1921, 1998, 2075, 2152, 2229, 3547, 3572
51	н/д	н/д	442680	442711	78	93	87	30	1041636-1041639	2312, 2389, 2466, 2543
52	н/д	н/д	446727	446761	74	93	84	н. д.	1041936-1041941	782, 859, 936, 1013, 1090, 1167
53	н/д	н/д	446925	446970	59	91	77	н. д.	994871-994873, 1041961-1041966	327, 405, 483, 2707, 2784, 2861, 2938, 3015, 3092
54	н/д	н/д	451523	451560	82	95	89	н. д.	1042239-1042244	1946, 2023, 2100, 2177, 2254, 2331
55	н/д	н/д	4516	4517	72	91	83	0	1042253-	715, 792,

			81	18					1042258	869, 946, 3024, 3101
6	99	140	2609	2650	43	90	76	н. д.	994310-994313, 1054946-1054957	179, 257, 335, 413, 3111-3113, 3183, 3253-3254, 3321-3322, 3394-3395, 3464-3465

*Только одно соединение, исследованное in vitro; смотрите столбец in vivo в отношении среднего % снижения.

Неограничивающее раскрытие и включение посредством ссылки

Каждая из литературных и патентных публикаций, перечисленных в данном документе, включена в данный документ посредством ссылки в полном объеме.

Несмотря на то, что определенные соединения, композиции и способы, описанные в данном документе, были подробно описаны в соответствии с определенными вариантами осуществления изобретения, следующие примеры служат лишь для иллюстрации соединений, описанных в данном документе, и не предназначены для ограничения данного изобретения. Каждая из ссылок, номеров доступа в GenBank и т. п., перечисленных в настоящей заявке, в полном объеме включены в данный документ посредством ссылки.

Хотя в перечне последовательностей, прилагаемом к этой заявке, каждая последовательность идентифицирована как «РНК» или «ДНК», как требуется, в действительности эти последовательности можно модифицировать с помощью любой комбинации химических модификаций. Специалист в данной области техники легко поймет, что такое обозначение как «РНК» или «ДНК» для описания модифицированных олигонуклеотидов в определенных случаях является произвольным. Например, олигонуклеотид, содержащий нуклеозид, содержащий 2'-OH сахарный фрагмент и тиминовое основание, может быть описан как ДНК, имеющая модифицированный сахар (2'-OH вместо одного 2'-H ДНК) или как РНК, имеющая модифицированное основание

(тимин (метилированный урацил) вместо урацила РНК). Соответственно, последовательности нуклеиновых кислот, предложенные в данном документе, включая, но не ограничиваясь ими, последовательности в перечне последовательностей, предназначены для охвата нуклеиновых кислот, содержащих любую комбинацию природных или модифицированных РНК и/или ДНК, включая, но не ограничиваясь ими, такие нуклеиновые кислоты, имеющие модифицированные нуклеиновые основания. В качестве дополнительного примера и без ограничения олигомерное соединение, имеющее последовательность нуклеиновых оснований «ATCGATCG», охватывает любые олигомерные соединения, имеющие такуюпоследовательность нуклеиновых оснований, модифицированные или немодифицированные, включая, но не ограничиваясь ими, такие соединения, содержащие основания РНК, такие как соединения, имеющие последовательность «AUCGAUCG» и соединения, имеющие некоторые основания ДНК и некоторые основания РНК, такие как «AUCGATCG», и олигомерные соединения, имеющие другие модифицированные нуклеиновые основания, такие как «AT^{m}CGAUCG», где ^{m}C обозначает цитозиновое основание, содержащее метильную группу в 5-положении.

Определенные соединения, описанные в данном документе (например, модифицированные олигонуклеотиды), имеют один или несколько асимметричных центров и, таким образом, приводят к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных конфигураций, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R) или (S), как α или β, например, для аномеров сахара, или как (D) или (L), например, для аминокислот и т.д. Соединения, предложенные в данном документе, которые изображены или описаны как имеющие определенные стереоизомерные конфигурации, включают только указанные соединения. Соединения, предложенные в данном документе, которые изображены или описаны с неопределенной стереохимией, включают все такие возможные изомеры, включая их стереослучайные и оптически чистые формы, если не указано иное. Аналогичным образом, если не указано иное, в данный документ также включены таутомерные формы соединений. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают соответствующие солевые формы.

Соединения, описанные в данном документе, включают варианты, в которых один или несколько атомов заменены нерадиоактивным изотопом или радиоактивным изотопом указанного элемента. Например, соединения данного документе, которые содержат атомы водорода, охватывают все возможные замещения дейтерием для каждого из атомов водорода ^{1}H. Изотопные замены, охватываемые соединениями данного документа, включают, но не ограничиваясь ими: ^{2}H или ^{3}H вместо ^{1}H, ^{13}C или ^{14}C вместо ^{12}C, ^{15}N вместо ^{14}N, ^{17}O или ^{18}O вместо ^{16}O и ^{33}S, ^{34}S, ^{35}S или ^{36}S вместо ^{32}S. В определенных вариантах осуществления нерадиоактивные изотопные замены могут придавать олигомерному соединению новые свойства, которые полезны для применения в качестве терапевтического или исследовательского инструмента. В определенных вариантах осуществления радиоактивные изотопные замены могут сделать соединение

подходящим для исследовательских или диагностических целей, таких как визуализация.

При определенных условиях определенные соединения, описанные в данном документе, выступают в качестве кислот. Хотя такие соединения могут быть изображены или описаны в протонированной (свободной кислотной) форме или ионизированной и в ассоциации с катионной (солевой) формой, водные растворы таких соединений существуют в равновесии между такими формами. Например, фосфодиэфирная связь олигонуклеотида в водном растворе находится в равновесии между формами свободной кислоты, аниона и соли. Если не указано иное, подразумевается, что соединения, описанные в данном документе, включают все такие формы. Более того, определенные олигонуклеотиды имеют несколько таких связей, каждая из которых находится в равновесии. Таким образом, олигонуклеотиды в растворе существуют в виде ансамбля форм во многих положениях, все из которых находятся в равновесии. Термин «олигонуклеотид» включает все такие формы. Изображенные конструкции обязательно представляют единую форму. Тем не менее, если не указано иное, такие изображения также предназначены для включения соответствующих форм. В данном документе структура, изображающая свободную кислоту соединения, за которым следует термин «или его соль», явно включает все такие формы, которые могут быть полностью или частично протонированы/депротонированы/в ассоциации с катионом. В определенных случаях идентифицируется один или несколько конкретных катионов. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с натрием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в водном растворе с калием. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в ФСБ. В определенных вариантах осуществления модифицированные олигонуклеотиды или олигомерные соединения находятся в воде. В определенных таких вариантах осуществления pH раствора регулируют с помощью NaOH и/или HCl для достижения необходимого значения pH.

В данном документе описаны определенные конкретные дозы. Доза может находиться в форме единицы дозировки. Для ясности, доза (или единица дозировки) модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения в миллиграммах указывает массу свободной кислотной формы модифицированного олигонуклеотида или олигомерного соединения. Как описано выше, в водном растворе свободная кислота находится в равновесии с анионной и солевой формами. Однако с целью расчета дозы предполагается, что модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение существует в виде безводной свободной кислоты, не содержащей растворителя и ацетата натрия. Например, когда модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение находится в растворе, содержащем натрий (например, физиологический раствор), модифицированный олигонуклеотид или олигомерное соединение может быть частично или полностью депротонировано и связано с ионами Na^+. При этом масса

протонов, тем не менее, учитывается при расчете массы дозы, а масса ионов Na+ не учитывается при расчете массы дозы. Таким образом, например, доза или единичная дозировка 10 мг соединения № 1371311 равна количеству полностью протонированных молекул, которое весит 10 мг. Это будет эквивалентно 10,59 мг не содержащего растворитель, не содержащего ацетат натрия, безводного катионированного соединения № 1371311. Когда олигомерное соединение содержит конъюгационную группу, массу конъюгационной группы включают в расчет дозы такого олигомерного соединения. Если конъюгационная группа также содержит кислоту, конъюгационная группа также считается полностью протонированной в целях расчета дозы.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Влияние олигонуклеотидов, модифицированных 5-10-5 MOE гэпмерами, на РНК ATXN1 человека in vitro, однократная доза

Разрабатывали и тестировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте ATXN1 человека, в отношении эффектов их однократной дозы на мРНК ATXN1 in vitro. Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в ряде экспериментов, которые имели сходные условия культивирования.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, а каждый из 3’ и 5’ крыльев состоит из пяти модифицированных 2’-MOE нуклеозидов. Мотив для гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeddddddddddeeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахар, а «e» представляет 2’-MOE модифицированный рибозильный сахар. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (от 5’ к 3'): sooossssssssssooss; где «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

«Старт-сайт» указывает 5’-крайний нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид является комплементарным в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» указывает 3’-крайний нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид является комплементарным в последовательности гена человека. Каждый модифицированный олигонуклеотид, приведенный в таблицах ниже, является на 100% комплементарным SEQ ID NO: 1 (номер доступа GENBANK № NM_000332.3), или SEQ ID NO: 2 (комплементарная последовательность номера доступа GENBANK № NC_000006.12, усеченная от нуклеотида 16296001 до 16764000). «Н/Д» указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид не является на 100% комплементарным этой конкретной последовательности гена.

Культивируемые клетки A-431 обрабатывали модифицированным олигонуклеотидом в концентрации 4000 нМ посредством свободного поглощения при плотности 10000 клеток на лунку в течение периода обработки 48 часов. В конце периода

обработки из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК ATXN1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Уровни РНК ATXN1 измеряли с помощью набора праймеров и зондов для ATXN1 человека RTS37573 (прямая последовательность CATCCAGAGTGCAGAGATAAGC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 11; обратная последовательность ACTCTACCAAAACTTCAACGCT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 12; последовательность зонда AGAGGATTGAAGACAGCCATAGCCC, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 13). Уровни РНК ATXN1 нормализовали относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента уровней РНК ATXN1 относительно необработанных контрольных клеток (% от контроля). В каждой таблице представлены результаты отдельного аналитического планшета. Соединение №, отмеченное звездочкой (*), указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид является комплементарным области ампликона набора праймеров и зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективности модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных области ампликона.

Таблица 2

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994308	6	25	2516	2535	CTGCGGTATACTCTGCTCTC	96	23
994316	305	324	10716	10735	GGAGGAGGAGATTGCTGTAC	13	24
994324	435	454	106177	106196	GTGCAGGCTGAAATCCACTC	32	25
994332	691	710	277909	277928	GTGTTCTTTCTTCCTTTCAC	37	26
994340	959	978	435678	435697	ATTTCATTTTTCGCCGTCCC	53	27
994348	1190	1209	435909	435928	CTTTGTGTAAACCTATTCCC	29	28

994356	1881	1900	436600	436619	TCAGCTTTCTTGGTGGCCTC	103	29
994364	2264	2283	436983	437002	GTGTGGTCTGAATGACCGTG	76	30
994372	2728	2747	437447	437466	GTCTTCCACCTTCTTTAGCT	65	31
994380*	2816	2835	437535	437554	GGCTGTCTTCAATCCTCTCT	4	32
994388	3139	3158	457392	457411	TCCGTTTTCCTGCTCGGCAT	32	33
994396	3398	3417	457651	457670	ACTTGCCTACATTAGACCGG	30	34
994404	3630	3649	457883	457902	ACCGCTCCTGCTGTGCCCTT	35	35
994412	4246	4265	458499	458518	CGCTCTCTCCCTCTCCCCCA	55	36
994420	4617	4636	458870	458889	TGTTTTTGTTTTTTCCCCAA	2	37
994428	4708	4727	458961	458980	ATTGAAACTTTCAATATCTT	50	38
994436	4858	4877	459111	459130	CCCTTTTCTCTCAGTTTCTC	37	39
994444	5428	5447	459681	459700	TTTTTTTTAAAGCACTTTAA	73	40
994452	5560	5579	459813	459832	GATTTTTTTTTTAATTTGTG	72	41
994460	5980	5999	460233	460252	TGTGTGTTTTTCTGAGTCCA	4	42
994468	6050	6069	460303	460322	GTGTTTTCCCATCTTAGTGT	7	43
994476	6324	6343	460577	460596	TGGGAGGCTCTCTCCCTCCT	86	44
994484	6937	6956	461190	461209	CGGTAAATATTGCAAAGTGG	4	45

994492	7083	7102	461336	461355	GTTTGTTGGTTTCTTATTAA	5	46
994500	7217	7236	461470	461489	GGCATCCATCTCTGTATCCC	34	47
994508	7868	7887	462121	462140	CATTGGAGATTTTTCTCTCT	17	48
994516	8196	8215	462449	462468	TCTCTATTTCAGAAATTCTG	34	49
994524	8379	8398	462632	462651	ATCTATGTAAAAGAAATCTC	58	50
994532	8542	8561	462795	462814	AATTTTTTAAAACATTACCT	57	51
994540	8764	8783	463017	463036	GGTATAGTTTAAGAGCCTTT	10	52
994548	9176	9195	463429	463448	GCCTCTTTATATTAAATAAA	76	53
994556	9296	9315	463549	463568	TCTGAATTTAAGAATTGTAA	52	54
994564	9707	9726	463960	463979	ACCTAATACTTGGTATTCTG	17	55
994572	10133	10152	464386	464405	GTGTCTGTTTTCCCTTGGCC	9	56
994580	10241	10260	464494	464513	GTATGCACTTAAAATTTTCT	11	57
994588	10381	10400	464634	464653	ATAGAATATGAATTCTTCCA	30	58
994596	10613	10632	464866	464885	ATTGGCACTGTTATTTTATT	48	59
994604	н/д	н/д	15633	15652	GGCTCTTTAAATATTACTCC	63	60
994612	н/д	н/д	31191	31210	GTTTGACTAGATGTGCTTCT	7	61
994620	н/д	н/д	41645	41664	TCTTGAGCTTTTAATTTTAC	22	62

994628	н/д	н/д	72785	72804	TGCTCCTTTTATCATTGTCA	16	63
994636	н/д	н/д	94229	94248	CGGTGGTTTGTTGTACCCTT	62	64
994644	н/д	н/д	111441	111460	TGTACTCTATAATTTTTTAA	82	65
994652	н/д	н/д	134750	134769	TGAGCTGCTTTTCATATTCT	28	66
994660	н/д	н/д	148412	148431	CAATAGACAAAAATTATCAT	78	67
			149523	149542			
994668	н/д	н/д	148748	148767	TTTCCGAAGCTGCTATATGT	63	68
			149859	149878			
994676	н/д	н/д	155724	155743	GTCTCTCTTTTTCTAAGTCA	46	69
994684	н/д	н/д	169830	169849	AGACTAATATATATATATAT	52	70
			170088	170107			
994692	н/д	н/д	180504	180523	GGGTCTCTTCATCTACCTTC	61	71
994700	н/д	н/д	203037	203056	TGTTCCTTTCTTCTTTGTTC	21	72
994708	н/д	н/д	219463	219482	GGGTGTGTATTCAATTCTCT	59	73
994716	н/д	н/д	250181	250200	GTGACTTTAAAGCTTTCCTG	53	74
994724	н/д	н/д	269848	269867	ACTGAGAGGCATCTCCAGTG	86	75
			269877	269896			
994732	н/д	н/д	284341	284360	TGTCAACTAGTTCTTATCAC	7	76
994740	н/д	н/д	306740	306759	GGTAAGGGCCACTAAATCTG	5	77
			306826	306845			
994748	н/д	н/д	322467	322486	CTTACCACAGAGACATGCCC	56	78
			323729	323748			
994756	н/д	н/д	332362	332381	GGAGTATTATAACAATTTGC	5	79

994764	н/д	н/д	354092	354111	GTCTGGGCTGATGATGCTGG	16	80
994772	н/д	н/д	369873	369892	GTCTGCCTTTAACATTTTTC	25	81
994780	н/д	н/д	386759	386778	TGTTGTTTATAAGTTTACGG	12	82
994788	н/д	н/д	406846	406865	TGCAGCTTATTTTATAGGTG	8	83
994796	н/д	н/д	422947	422966	CGGTGTCTTAATATCCTCAG	32	84
994804	н/д	н/д	437891	437910	GTTCCTCATCTTAATCACAG	24	85
994812	н/д	н/д	439175	439194	GTGACTCATCTTGGCTACAG	32	86
994820	н/д	н/д	440213	440232	ATTTTCCATGTGTCACCTGG	34	87
994828	н/д	н/д	441396	441415	GTGCAGTGTCAGCAGTGCCT	44	88
994836	н/д	н/д	443271	443290	GTTGTCTTACTGATCTGGAG	12	89
994844	н/д	н/д	444292	444311	TGAGACCTCTCTCTACTTGC	43	90
994852	н/д	н/д	445329	445348	TCAGTCCTTGGTGGAAGTGT	50	91
994860	н/д	н/д	445809	445828	TCTGTTGTTTAAATATGTCT	49	92
994868	н/д	н/д	446320	446339	TCTTTCATCTCTGGATGCCC	42	93
994876	н/д	н/д	447587	447606	GTGTTCTATCTCCAGAGTCT	20	94
994884	н/д	н/д	448144	448163	TGGTGAAGATAATGATGATC	28	95
994892	н/д	н/д	449029	449048	TCCAGTTTTAATAAAAGTTC	61	96

994900	н/д	н/д	451116	451135	ATTTTACTTAATTTTTACAA	77	97
994908	н/д	н/д	452370	452389	ATGTGCATATATACATAGAC	23	98
994916	н/д	н/д	453097	453116	CTTTTCTACTTCATCTTCTT	61	99
994924	н/д	н/д	455432	455451	GTGTTCTCTGGTGAGCCCCA	59	100

Таблица 3

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994309	23	42	2533	2552	TGTAGTAGAAATGATGTCTG	75	101
994317	368	387	106110	106129	AAATAGACTCTTTCACTATG	41	102
994325	500	519	178110	178129	GTGGCAGTGGAGAATCTCAG	10	103
994333	761	780	277979	277998	TCAGCCTATACTTCACCATG	40	104
994341	965	984	435684	435703	GGTTGGATTTCATTTTTCGC	17	105
994349	1363	1382	436082	436101	TCCACTGTATTGGGAGGACC	73	106
994357	1882	1901	436601	436620	CTCAGCTTTCTTGGTGGCCT	93	107
994365	2455	2474	437174	437193	CGCTTCCATGTCAGTGCTGC	62	108
994373	2739	2758	437458	437477	TCTGTTTTTAAGTCTT	35	109

					CCAC		
994381*	2848	2867	437567	437586	GGCGAACTGTATCACGGCCA	49	110
994389	3147	3166	457400	457419	TGGTTGATTCCGTTTTCCTG	63	111
994397	3467	3486	457720	457739	CCTACAGTACAGTAATCTGG	32	112
994405	3750	3769	458003	458022	CACGGGACTTTTCTCCTGAC	49	113
994413	4249	4268	458502	458521	GTTCGCTCTCTCCCTCTCCC	13	114
994421	4618	4637	458871	458890	TTGTTTTTGTTTTTTCCCCA	1	115
994429	4759	4778	459012	459031	CATTTATTGTCACATACTAG	19	116
994437	4922	4941	459175	459194	GGTTCTTTAAAAGTTCATCT	2	117
994445	5429	5448	459682	459701	CTTTTTTTTAAAGCACTTTA	37	118
994453	5571	5590	459824	459843	GGTTGATACCAGATTTTTTT	19	119
994461	5981	6000	460234	460253	GTGTGTGTTTTTCTGAGTCC	6	120
994469	6054	6073	460307	460326	ATGTGTGTTTTCCCATCTTA	8	121
994477	6421	6440	460674	460693	GTCTCCTTGGCTGGCTCTTT	21	122
994485	7018	7037	461271	461290	GTGTTCCATTGTAAACGCAA	36	123
994493	7087	7106	461340	461359	TCTTGTTTGTTGGTTTCTTA	3	124
994501	7243	7262	461496	461515	TCCACTTTAAAAGATCTGAG	18	125
994509	7892	7911	462145	462164	GCACGGTATTAGTGTC	6	126

					TTCA		
994517	8204	8223	462457	462476	TCTTAAATTCTCTATTTCAG	34	127
994525	8487	8506	462740	462759	TCTTCAGCTTCTCAAATCAG	46	128
994533	8648	8667	462901	462920	TCTGCTTTTTTTTTTTTACA	45	129
994541	8867	8886	463120	463139	AAGTACTTTCAGCATAGGAA	13	130
994549	9189	9208	463442	463461	CGTATTTATTCTGGCCTCTT	14	131
994557	9428	9447	463681	463700	AATACAGTTGAACCATTTGT	28	132
994565	9725	9744	463978	463997	ACAGCTTGAGCTAGTGTCAC	32	133
994573	10135	10154	464388	464407	TGGTGTCTGTTTTCCCTTGG	16	134
994581	10311	10330	464564	464583	GGAATTACAGAGAGTATGCA	11	135
994589	10506	10525	464759	464778	GTTTTATTATAATAATGAAA	76	136
994597	198	217	9914	9933	GTAGTAGTTTTTGTGAGGTA	14	137
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	6	138
994613	н/д	н/д	33070	33089	ATTTTGACTTTTGATTGGTG	12	139
994621	н/д	н/д	44962 44984	44981 45003	GGGACTCTGTCTTTATTTCC	75	140
994629	н/д	н/д	77141	77160	ATGTTTCTATCTAAGTCCCA	40	141
994637	н/д	н/д	98148	98167	GTGTGCATTTTTAATTTTGT	55	142
994645	н/д	н/д	112180	112199	TGAGGACATCATGAT	20	143

					GGTGC		
994653	н/д	н/д	139451	139470	GTTTTGTTTCAGTATTAGGT	3	144
994661	н/д	н/д	148441	148460	TACATCCTGAAAATCACAGC	42	145
			149552	149571			
994669	н/д	н/д	148797	148816	CTCTCACTTTTCTTCTCCTT	59	146
			149908	149927			
994677	н/д	н/д	157700	157719	GTCTCCTTACATAGTGCTGC	42	147
994685	н/д	н/д	169837	169856	ATATATTAGACTAATATATA	86	148
			169922	169941			
994693	н/д	н/д	184184	184203	TCAGGTTTATATGTATACAA	7	149
994701	н/д	н/д	203893	203912	GTTTGTTTAGATTTATCCTC	5	150
994709	н/д	н/д	219913	219932	GTCATAGCTCTCCTCTGCAC	46	151
994717	н/д	н/д	251504	251523	GTCAGCATACTTAGCTTTTC	16	152
994725	н/д	н/д	269857	269876	CAGGGCTGGACTGAGAGGCA	58	153
			269886	269905			
994733	н/д	н/д	288893	288912	TGAGACTATTATAGTTTCCA	12	154
994741	н/д	н/д	308086	308105	TAAAATGCACCAATCAACGC	38	155
			308110	308129			
994749	н/д	н/д	328172	328191	GTTACTTTATTTCTCTAGGG	10	156
994757	н/д	н/д	333463	333482	ATTTGTCTTGTTGTATGTTG	15	157
994765	н/д	н/д	355633	355652	GTTATTTTAAATAGTGGCCT	65	158
994773	н/д	н/д	369913	369932	TCTTTGGCTTTTAGACCTGT	35	159
994781	н/д	н/д	390011	390030	ATGTTATATCAATGTT	6	160

					CTGT		
994789	н/д	н/д	413612	413631	GTCTCAGCTCAAGAGTCTGT	75	161
994797	н/д	н/д	430371	430390	TGGCCTGTATATCTATGGAC	75	162
994805	н/д	н/д	438153	438172	TCAGCCATAGCTCACTACAG	26	163
994813	н/д	н/д	439396	439415	GTCCCATTTGAATGTTTTCA	15	164
994821	н/д	н/д	440225	440244	TCACTCATGTTTATTTTCCA	58	165
994829	н/д	н/д	441413	441432	TCTGAATTTCTCTGTGGGTG	11	166
994837	н/д	н/д	443454	443473	TGTACTCTTCAGAGAAGCTG	64	167
994845	н/д	н/д	444302	444321	GTTAGGTGTGTGAGACCTCT	61	168
994853	н/д	н/д	445380	445399	TCTGTGAGTGTTCTATTTAA	27	169
994861	н/д	н/д	445876	445895	TGGTGCTATGTCTATATACA	25	170
994869	н/д	н/д	446356	446375	TGGCCTTTATACTTTTGTAA	92	171
994877	н/д	н/д	447624	447643	TGTATATTTGTCTGTTTTGC	9	172
994885	н/д	н/д	448318	448337	CTTCCTTTTTTTATTTTGAG	17	173
994893	н/д	н/д	449699	449718	TCTTTATTTTATAATTAGGT	63	174
994901	н/д	н/д	451209	451228	TCTATGGTCCTCAGTCTCCT	57	175
994909	н/д	н/д	452421	452440	GTGACACTATTTGGTTTCAA	59	176
994917	н/д	н/д	453098	453117	GCTTTTCTACTTCATC	59	177

					TTCT		
994925	н/д	н/д	455497	455516	TGGGCTTTTGATAGTG TTAA	20	178

Таблица 4

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994310	99	118	2609	2628	GTTGCTCTGGCTGCTG CTCC	23	179
994318	413	432	106155	106174	TCTCTCTTGTTCCTGGT CTG	9	180
994326	515	534	178125	178144	GCTTGAGTAGAAAGG GTGGC	40	181
994334	879	898	435598	435617	GTCACATTTGATTTCT GTAG	12	182
994342	966	985	435685	435704	TGGTTGGATTTCATTT TTCG	24	183
994350	1550	1569	436269	436288	GCTGCTGCTGCTCAGC CTTG	62	184
994358	1889	1908	436608	436627	GGCTGCTCTCAGCTTT CTTG	89	185
994366	2554	2573	437273	437292	GTTGAAGTTCTCGCTC TTGG	23	186
994374	2740	2759	437459	437478	TTCTGTTTTTAAGTCTT CCA	30	187
994382*	2849	2868	437568	437587	CGGCGAACTGTATCAC GGCC	30	188
994390	3154	3173	457407	457426	ACTCCCCTGGTTGATT CCGT	54	189
994398	3481	3500	45773	45775	CTGTGTTATTTTAGCC	5	190

			4	3	TACA		
994406	3932	3951	458185	458204	GTTCCTGATGTTGATTTTGC	27	191
994414	4251	4270	458504	458523	GTGTTCGCTCTCTCCCTCTC	24	192
994422	4621	4640	458874	458893	TTTTTGTTTTTGTTTTTTCC	14	193
994430	4762	4781	459015	459034	GGTCATTTATTGTCACATAC	2	194
994438	4971	4990	459224	459243	ACTGCAGGAATATCACACAA	54	195
994446	5485	5504	459738	459757	GTTTAGTTGCAGCCATCCAA	8	196
994454	5572	5591	459825	459844	GGGTTGATACCAGATTTTTT	29	197
994462	5983	6002	460236	460255	TGGTGTGTGTTTTTCTGAGT	7	198
994470	6121	6140	460374	460393	ATTTTATAATTCCTATACCT	74	199
994478	6470	6489	460723	460742	CATTCACTATTCCGTGTGGT	41	200
994486	7024	7043	461277	461296	GTGATTGTGTTCCATTGTAA	5	201
994494	7088	7107	461341	461360	TTCTTGTTTGTTGGTTTCTT	5	202
994502	7384	7403	461637	461656	TCACAATTCCAAGTTAGAAA	16	203
994510	7930	7949	462183	462202	GTACCGAGAGCTCTGCTTCC	54	204
994518	8208	8227	462461	462480	GTGTTCTTAAATTCTCTATT	3	205
994526	8492	8511	462745	462764	TGTTTTCTTCAGCTTCTCAA	18	206
994534	8649	8668	46290	46292	CTCTGCTTTTTTTTTTT	45	207

			2	1	TAC		
994542	8893	8912	463146	463165	GTTTAGACTAAGAAGGGAGC	22	208
994550	9191	9210	463444	463463	TCCGTATTTATTCTGGCCTC	32	209
994558	9462	9481	463715	463734	AGATACTACCTATTGGCCAA	63	210
994566	9758	9777	464011	464030	GCACCGAGCTTCTTGGTAAC	60	211
994574	10139	10158	464392	464411	GTTCTGGTGTCTGTTTTCCC	8	212
994582	10328	10347	464581	464600	GTACAATATTTTACACTGGA	5	213
994590	10548	10567	464801	464820	ATTTATTTAAAACAATTTTG	86	214
994598	201	220	9917	9936	CTTGTAGTAGTTTTTGTGAG	36	215
994606	н/д	н/д	18215 18273	18234 18292	GGAGGGTGCTTAGTCCTTCC	69	216
994614	н/д	н/д	34101 355035	34120 355054	GTTTGGCACACAGTAGGTGC	29	217
994622	н/д	н/д	46490	46509	GTGACTGCTGCTGATACCTG	39	218
994630	н/д	н/д	85516	85535	GTTTGATATGCTATGCTCAC	26	219
994638	н/д	н/д	98883	98902	TGTTTGGTTGAAGTATGTGG	30	220
994646	н/д	н/д	115266	115285	ATGTGGGTATTTAATGTTTC	17	221
994654	н/д	н/д	140695	140714	GTCTTTCTAAATGGTTGTAC	31	222
994662	н/д	н/д	148489	148508	TTCAGCATGATCTCAGTTCT	25	223

			149600	149619			
994670	н/д	н/д	148889	148908	ATGACATAATTCTAATAACT	58	224
			150000	150019			
994678	н/д	н/д	159922	159941	TCTCCTTATCTTGTCCTCTC	47	225
994686	н/д	н/д	169926	169945	TATTATATATTAGACTAATA	81	226
			170006	170025			
994694	н/д	н/д	185906	185925	GTTCTATTTTATAATAGTAG	70	227
994702	н/д	н/д	210730	210749	TGTGTAATACTCCATTTTTC	18	228
994710	н/д	н/д	223261	223280	GTTTGTGTTGTGTTTTACAG	19	229
994718	н/д	н/д	251771	251790	GTTTTCATACACAGTTCTTC	23	230
994726	н/д	н/д	270287	270306	ATTATATTACATTATACTTG	100	231
994734	н/д	н/д	291014	291033	TCCTGGGTTTTTAGTTTTCC	4	232
994742	н/д	н/д	310465	310484	TGAGGATTACATCAGTGTAA	4	233
994750	н/д	н/д	328842	328861	TCTTGGGTAGATGAGGTTTG	11	234
994758	н/д	н/д	337233	337252	TCTTGTTTTTTCCTTTCTTG	25	235
994766	н/д	н/д	357070	357089	GTCTCCTTTGTTCCGTGTAC	21	236
994774	н/д	н/д	372154	372173	GTCTTTTTATTTCTCTGCCC	11	237

994782	н/д	н/д	396255	396274	TTGCAAGAAGGTATGCCTAG	61	238
			396277	396296			
994790	н/д	н/д	413815	413834	TCCTGTTTACAACAAAGCTC	66	239
994798	н/д	н/д	430661	430680	TCTTTCTTTGCTATAATTTC	84	240
994806	н/д	н/д	438267	438286	GTCTGCTGATCTATCTGTTG	20	241
994814	н/д	н/д	439492	439511	ATTAGTTTATCTTTTTTTTC	78	242
994822	н/д	н/д	440914	440933	CTGTCAGTAGAGAGATTTAG	41	243
994830	н/д	н/д	441421	441440	TGCACATTTCTGAATTTCTC	13	244
994838	н/д	н/д	443819	443838	GTACCAGCTAATCCATTCAA	43	245
994846	н/д	н/д	444486	444505	TGTTCTGTATAATAATGTAA	60	246
994854	н/д	н/д	445456	445475	CGAGAGACCCATTTACTGCA	16	247
994862	н/д	н/д	446068	446087	TGGGCTCATAATTATTTTTT	71	248
994870	н/д	н/д	446878	446897	AAGTCATTTTATGATCTTGC	55	249
994878	н/д	н/д	447631	447650	ATTTACTTGTATATTTGTCT	12	250
994886	н/д	н/д	448328	448347	GTTTCCATAGCTTCCTTTTT	37	251
994894	н/д	н/д	449737	449756	TCTCAAATAGGTACACTCAA	40	252
994902	н/д	н/д	451578	451597	TTTTGTTTAAAGGGTTTTAC	85	253

994910	н/д	н/д	452423	452442	GTGTGACACTATTTGGTTTC	49	254
994918	н/д	н/д	453104	453123	ATTGTTGCTTTTCTACTTCA	73	255
994926	н/д	н/д	455500	455519	AAGTGGGCTTTTGATAGTGT	20	256

Таблица 5

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994311	103	122	2613	2632	TGCTGTTGCTCTGGCTGCTG	62	257
994319	417	436	106159	106178	TCTTTCTCTCTTGTTCCTGG	5	258
994327	533	552	178143	178162	TCTTTTCACGAAGATTTTGC	22	259
994335	881	900	435600	435619	AAGTCACATTTGATTTCTGT	31	260
994343	969	988	435688	435707	TCTTGGTTGGATTTCATTTT	31	261
994351	1634	1653	436353	436372	TGAGGTGCTGCTGCTGCTGC	15	262
994359	1904	1923	436623	436642	TGGCCTGCTGCAGCCGGCTG	82	263
994367	2555	2574	437274	437293	GGTTGAAGTTCTCGCTCTTG	14	264
994375	2742	2761	437461	437480	TCTTCTGTTTTTAAGTCTTC	30	265
994383	2952	2971	457205	457224	TGGCTGGTTCTCTCCGGACA	71	266

994391	3245	3264	457498	457517	TGCTGGGTTCTATTTTGGTG	38	267
994399	3490	3509	457743	457762	ATGTAAATACTGTGTTATTT	32	268
994407	3933	3952	458186	458205	GGTTCCTGATGTTGATTTTG	33	269
994415	4254	4273	458507	458526	TGGGTGTTCGCTCTCTCCCT	37	270
994423	4636	4655	458889	458908	AAAGCAACTTAGTTTTTTTT	46	271
994431	4774	4793	459027	459046	GTAGTACTTGGTGGTCATTT	67	272
994439	5033	5052	459286	459305	TGCTACATTTATTTATGCTC	36	273
994447	5491	5510	459744	459763	TGTTCAGTTTAGTTGCAGCC	4	274
994455	5593	5612	459846	459865	AATACTAGACAGCCAAAATG	34	275
994463	5986	6005	460239	460258	AGGTGGTGTGTGTTTTTCTG	4	276
994471	6124	6143	460377	460396	ATTATTTTATAATTCCTATA	79	277
994479	6535	6554	460788	460807	TCCAGGCTACATGGCTCCAG	27	278
994487	7056	7075	461309	461328	ATTTTTTTCTTTTCGCCCTG	21	279
994495	7091	7110	461344	461363	AGGTTCTTGTTTGTTGGTTT	2	280
994503	7392	7411	461645	461664	ATAGAGGCTCACAATTCCAA	12	281
994511	8000	8019	462253	462272	TGTTGAGCTGCTTGTGGTTC	63	282
994519	8212	8231	462465	462484	TGATGTGTTCTTAAATTCTC	24	283

994527	8495	8514	462748	462767	TTTTGTTTTCTTCAGCTTCT	19	284
994535	8651	8670	462904	462923	TTCTCTGCTTTTTTTTTTTT	44	285
994543	8984	9003	463237	463256	CAAGATTATATTCTTTGGGT	11	286
994551	9194	9213	463447	463466	TGCTCCGTATTTATTCTGGC	3	287
994559	9472	9491	463725	463744	GTTATTGTATAGATACTACC	17	288
994567	9841	9860	464094	464113	GCACTAACTAAAGGATTTAC	14	289
994575	10146	10165	464399	464418	AACCCAAGTTCTGGTGTCTG	32	290
994583	10334	10353	464587	464606	GTGCAAGTACAATATTTTAC	5	291
994591	10601	10620	464854	464873	ATTTTATTAGTACGAGTATA	41	292
994599	204	223	9920	9939	GTGCTTGTAGTAGTTTTTGT	30	293
994607	н/д	н/д	18221 18279	18240 18298	GTTAGTGGAGGGTGCTTAGT	24	294
994615	н/д	н/д	39140	39159	TCCTGTTATTTTGGTACTGG	24	295
994623	н/д	н/д	47154	47173	GTTTGCCTACTCCTGGTCTG	28	296
994631	н/д	н/д	85766	85785	GTTGACTATCTTATTTTTTC	20	297
994639	н/д	н/д	99612	99631	TCTTGCTTTTAATTTTTTTG	37	298
994647	н/д	н/д	117178	117197	GTTCACCTACATGTTTCCCC	16	299
994655	н/д	н/д	144856	144875	TCTTTTTTTTTTTAATTACAG	79	300

994663	н/д	н/д	148529	148548	TGGTGCACTCAG CTCTACCT	62	301
			149640	149659			
994671	н/д	н/д	148965	148984	AAAAATCCTGAT CAAAAAAA	76	302
			150076	150095			
994679	н/д	н/д	160587	160606	GGCTCCATACTC CATTCTGT	40	303
994687	н/д	н/д	170194	170213	TGTATAATATTC CATTCTGT	48	304
994695	н/д	н/д	185938	185957	ATTTTATTACATT TTTCTTG	77	305
994703	н/д	н/д	212031	212050	TCTATGTTAGTC ATTTCTCT	98	306
994711	н/д	н/д	223958	223977	TCTTGACATGAT GTTTCCCT	60	307
994719	н/д	н/д	256280	256299	ATTACCTTAAAA CTACCTTG	54	308
994727	н/д	н/д	271835	271854	TAAGCCATGCCT GGACTTCG	55	309
			271877	271896			
994735	н/д	н/д	297005	297024	GTTTGCATTAAA TGACTGTG	2	310
994743	н/д	н/д	318485	318504	TGTTTGATATTTC TTTTTTT	10	311
994751	н/д	н/д	328883	328902	TCTTGGGTAACT AGATGATG	15	312
994759	н/д	н/д	341935	341954	GTTTTTTTTTTTA TTTGCCT	4	313
994767	н/д	н/д	357089	357108	GTCAGGTTATAA TGACCCTG	49	314
994775	н/д	н/д	376249	376268	TCTTCTGTATTTA ATTCTTC	11	315
994783	н/д	н/д	396693	396712	GTTATTGTGTTTA TATTCAG	10	316
994791	н/д	н/д	414662	414681	TGGTGACATCTT GTTTCTAC	15	317

994799	н/д	н/д	433785	433804	TGAGCCACTGTG TGTAGCCA	52	318
994807	н/д	н/д	438269	438288	TTGTCTGCTGATC TATCTGT	25	319
994815	н/д	н/д	439696	439715	GTTTTTTATTTTT AAATTAG	62	320
994823	н/д	н/д	441090	441109	CCTTGCACTTTTG TTTCTAC	7	321
994831	н/д	н/д	442195	442214	TCAGTACATGTT CATCTTAA	10	322
994839	н/д	н/д	443918	443937	CGGCATGTTCAA TGTTGGCA	14	323
994847	н/д	н/д	444822	444841	GTGAGCTATTAT GGTGTCAC	101	324
994855	н/д	н/д	445546	445565	GTCTGCTTTCCTG GAAGGCT	37	325
994863	н/д	н/д	446159	446178	ATCCCCCTAAAT CGACTCCT	63	326
994871	н/д	н/д	446925	446944	GTTATTTTCTCTC CACTCTC	33	327
994879	н/д	н/д	447641	447660	ATTCTTTTTTATT TACTTGT	43	328
994887	н/д	н/д	448332	448351	TCTAGTTTCCATA GCTTCCT	17	329
994895	н/д	н/д	450049	450068	TCTTTGTTTCTTT TTGCCTA	9	330
994903	н/д	н/д	451583	451602	TCCATTTTTGTTT AAAGGGT	25	331
994911	н/д	н/д	452493	452512	TGGTACAGATAA TTGTGATG	29	332
994919	н/д	н/д	453190	453209	TGGATTTTATAC ACATTCAG	49	333
994927	н/д	н/д	456737	456756	CTTAGATTTTATG AGCTCAA	21	334

Таблица 6

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994312	105	124	2615	2634	GCTGCTGTTGCTCTGGCTGC	46	335
994320	418	437	106160	106179	CTCTTTCTCTCTTGTTCCTG	7	336
994328	562	581	178172	178191	ACCATAAGCTATCAGTTCCT	8	337
994336	916	935	435635	435654	GTCTGGATGGCTCTGATTTT	39	338
994344	974	993	435693	435712	TCCGCTCTTGGTTGGATTTC	63	339
994352	1637	1656	436356	436375	TGCTGAGGTGCTGCTGCTGC	31	340
994360	1927	1946	436646	436665	GTTCAGGACCTCCTTGGCCT	69	341
994368	2560	2579	437279	437298	CTCAGGGTTGAAGTTCTCGC	36	342
994376*	2758	2777	437477	437496	TGCACTCTGGATGAAATCTT	34	343
994384	3025	3044	457278	457297	CTTCAGGTTCTTGAGGGTAA	33	344
994392	3248	3267	457501	457520	GCTTGCTGGGTTCTATTTTG	93	345
994400	3546	3565	457799	457818	CCTGCTGTAACTCTAATGAC	40	346
994408	3987	4006	458240	458259	TGGTTAACTTTCCAAATCTG	16	347

994416	4283	4302	458536	458555	GTTTTCCTAACAC TGCACAG	23	348
994424	4661	4680	458914	458933	ATGTAGTTACAGT GTTGAAA	5	349
994432	4777	4796	459030	459049	CAGGTAGTACTTG GTGGTCA	76	350
994440	5037	5056	459290	459309	ATTTTGCTACATTT ATTTAT	53	351
994448	5496	5515	459749	459768	GTATTTGTTCAGTT TAGTTG	5	352
994456	5682	5701	459935	459954	GCTATTCTAAACC TATTCAA	75	353
994464	6029	6048	460282	460301	GGTTTAGTGGATC CAGTCAA	7	354
994472	6143	6162	460396	460415	AAGTGTTTAGAAA GAACCAA	41	355
994480	6702	6721	460955	460974	TGGCAGGTGGTCC CCTCCAC	68	356
994488	7064	7083	461317	461336	ATAGTATTATTTTT TTCTTT	68	357
994496	7095	7114	461348	461367	AGAGAGGTTCTTG TTTGTTG	6	358
994504	7447	7466	461700	461719	TGCTGCCACTTCC TGGTGGG	87	359
994512	8003	8022	462256	462275	GTCTGTTGAGCTG CTTGTGG	32	360
994520	8230	8249	462483	462502	CTCTGTATATTTAT TACTTG	5	361
994528	8496	8515	462749	462768	ATTTTGTTTTCTTC AGCTTC	34	362
994536	8653	8672	462906	462925	CCTTCTCTGCTTTT TTTTTT	73	363
994544	8987	9006	463240	463259	GTTCAAGATTATA TTCTTTG	21	364

994552	9235	9254	463488	463507	GTCCGGCTTGATTTTTGGAC	78	365
994560	9477	9496	463730	463749	TTGTTGTTATTGTATAGATA	21	366
994568	9935	9954	464188	464207	TTTAGAGTTGAGCAGTTCAG	20	367
994576	10167	10186	464420	464439	TGTCAGTCTGGTAGTGCCCT	18	368
994584	10362	10381	464615	464634	ATTTTTTAATATTTGTTTAA	75	369
994592	10604	10623	464857	464876	GTTATTTTATTAGTACGAGT	25	370
994600	205	224	9921	9940	GGTGCTTGTAGTAGTTTTTG	27	371
994608	н/д	н/д	22131	22150	TCCTCCTTTTATATCTGTTT	72	372
994616	н/д	н/д	39208	39227	GTTTGATTACTGTCATGACT	36	373
994624	н/д	н/д	51696 51749	51715 51768	GTGAAAAGAAAGATGTACTT	82	374
994632	н/д	н/д	85767	85786	CGTTGACTATCTTATTTTTT	26	375
994640	н/д	н/д	103358	103377	TCTCAATTATAATTTGTTTT	71	376
994648	н/д	н/д	118549	118568	GTTTCCTTAAAAGCAACTGT	24	377
994656	н/д	н/д	148250 149361	148269 149380	AGAGTCAATGATTAAATTCA	29	378
994664	н/д	н/д	148584 149695	148603 149714	CATGACTCTTTCTTAAGAAT	49	379
994672	н/д	н/д	149011 150122	149030 150141	AAATTTTCTAGAAACATTAA	60	380
994680	н/д	н/д	160737	160756	GTTACCATTCTCCTTTCCCC	50	381

994688	н/д	н/д	170872	170891	TGCTAGCTACAGAGCACTGA	122	382
			170939	170958			
994696	н/д	н/д	188547	188566	CGTTGGATATTTTATTCTTT	2	383
994704	н/д	н/д	213149	213168	ATGTTTGTATTCCATATTTG	20	384
994712	н/д	н/д	224696	224715	TCTTTTCATCTTCAGCTCTG	50	385
994720	н/д	н/д	264945	264964	GTTTGTGCTTTTGGTGTCAC	14	386
994728	н/д	н/д	275360	275379	GTTTGCTTTCTTCATCCTAC	45	387
994736	н/д	н/д	299651	299670	AATCGCAGGGAGGATTGAAA	47	388
			308026	308045			
994744	н/д	н/д	318885	318904	TGACCTTTATTTGGATCTTG	26	389
994752	н/д	н/д	329899	329918	TGGCATTTATAATATTTGTG	2	390
994760	н/д	н/д	347724	347743	ATTTTCTTAGAAGGATCTCT	10	391
994768	н/д	н/д	359649	359668	GTTTGAACTGAGCATGTTTT	17	392
994776	н/д	н/д	380393	380412	TGGTCATTAGATCATGCTAC	31	393
994784	н/д	н/д	396974	396993	TGTAGCTTTTAGTGACTTTG	11	394
994792	н/д	н/д	415670	415689	ATTTTGGCTTTCCATAGTGT	44	395
994800	н/д	н/д	434146	434165	GTTACTGCTGCTGTGTGGGC	64	396
994808	н/д	н/д	439027	439046	CTAGGATTAGCTAATTCCTA	78	397
994816	н/д	н/д	439709	439728	TCTCTACTAAAATGTTTTTT	43	398

994824	н/д	н/д	441169	441188	GGAGTATTTTAGCTGTGATG	6	399
994832	н/д	н/д	442536	442555	GCTTCCTTTGGTGCACGCAG	34	400
994840	н/д	н/д	444077	444096	GTTTGACATAGTTTCTCTGT	15	401
994848	н/д	н/д	444899	444918	TGGTGTGTACTTGTGGTCCC	49	402
994856	н/д	н/д	445653	445672	GTTTCAGTAAGTATGTCTTG	11	403
994864	н/д	н/д	446193	446212	GTTATAAGAGATCTGCCTAC	70	404
994872	н/д	н/д	446936	446955	ATCACACTTCAGTTATTTTC	31	405
994880	н/д	н/д	447652	447671	TCTTCTTATGCATTCTTTTT	29	406
994888	н/д	н/д	448391	448410	CCACCCACTGTCCTTTTCAG	58	407
994896	н/д	н/д	450077	450096	ATTCTTCTTTAATCACTTCA	55	408
994904	н/д	н/д	452108	452127	GTTTGCTTATTCTTGCCCAA	11	409
994912	н/д	н/д	452497	452516	TCCATGGTACAGATAATTGT	53	410
994920	н/д	н/д	453505	453524	GTTGGATTCTTTTTTTCTTT	5	411
994928	н/д	н/д	456851	456870	TCTATAGCTGGTCTCTGTTA	54	412

Таблица 7

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994313	111	130	2621	2640	CTTGCGGCTGCTGTTGCTCT	28	413
994321	419	438	106161	106180	ACTCTTTCTCTCTTGTTCCT	7	414
994329	590	609	178200	178219	GTACCATGTGCTTTCATCAC	11	415
994337	924	943	435643	435662	GTTTCACTGTCTGGATGGCT	21	416
994345	977	996	435696	435715	TGCTCCGCTCTTGGTTGGAT	57	417
994353	1693	1712	436412	436431	GTACTGGTTCTGCTGGGCTG	32	418
994361	1949	1968	436668	436687	GCCGGCTCTTCTCCATCTCA	87	419
994369	2720	2739	437439	437458	CCTTCTTTAGCTCCCCGTTG	48	420
994377*	2768	2787	437487	437506	TGCTTATCTCTGCACTCTGG	6	421
994385	3034	3053	457287	457306	AGAGCCGTTCTTCAGGTTCT	90	422
994393	3279	3298	457532	457551	GCCGACCACCTCCTCTTCCT	89	423
994401	3568	3587	457821	457840	TGCACCAGTCTCCTGCGACA	41	424
994409	3999	4018	458252	458271	TGTTCTTTTAAATGGTTAAC	17	425
994417	4330	4349	458583	458602	GTTTGCATCTACCTCTTGGG	14	426
994425	4673	4692	45892	45894	TGCAGAGCTGAAAT	38	42

			6	5	GTAGTT		7
994433	4780	4799	459033	459052	CGTCAGGTAGTACTTGGTGG	55	428
994441	5069	5088	459322	459341	AATGGCCTAGAGTTTAGGCA	81	429
994449	5499	5518	459752	459771	CAGGTATTTGTTCAGTTTAG	3	430
994457	5905	5924	460158	460177	TCCTCTTACCATCAAAGGCT	45	431
994465	6033	6052	460286	460305	TGTTGGTTTAGTGGATCCAG	13	432
994473	6194	6213	460447	460466	TGGCACAGAAAGTATTGCAC	34	433
994481	6716	6735	460969	460988	GTGGTGACCGTGGGTGGCAG	84	434
994489	7075	7094	461328	461347	GTTTCTTATTAATAGTATTA	38	435
994497	7125	7144	461378	461397	GTCATTTTATATATTTAGAA	74	436
994505	7454	7473	461707	461726	GGAGGGATGCTGCCACTTCC	67	437
994513	8005	8024	462258	462277	CAGTCTGTTGAGCTGCTTGT	55	438
994521	8232	8251	462485	462504	TTCTCTGTATATTTATTACT	42	439
994529	8503	8522	462756	462775	CTTCAAAATTTTGTTTTCTT	38	440
994537	8693	8712	462946	462965	TGACAAATTTCTATATACAA	66	441
994545	9036	9055	463289	463308	TGAGTCCTGTTTGATTGGTA	8	442
994553	9244	9263	463497	463516	GTTTCCACTGTCCGGCTTGA	29	443
994561	9486	9505	46373	46375	TCTTAGAGATTGTT	12	44

			9	8	GTTATT		4
994569	9942	9961	464195	464214	ATTTGGGTTTAGAGTTGAGC	6	445
994577	10193	10212	464446	464465	TCCCTAGTTCTCCTCTGTAC	74	446
994585	10365	10384	464618	464637	TCCATTTTTTAATATTTGTT	27	447
994593	10606	10625	464859	464878	CTGTTATTTTATTAGTACGA	42	448
994601	206	225	9922	9941	TGGTGCTTGTAGTAGTTTTT	33	449
994609	н/д	н/д	22231	22250	TCTTCATTTTAATGTTGTTT	13	450
994617	н/д	н/д	39411	39430	TCTGCTCTAAAACTTTCTAC	55	451
994625	н/д	н/д	51702 51755	51721 51774	TTATTAGTGAAAAGAAAGAT	43	452
994633	н/д	н/д	86196	86215	ATTCAGATATAATTGTTTAC	69	453
994641	н/д	н/д	105012	105031	GTGTGAATAACTAATTCCTT	53	454
994649	н/д	н/д	120191	120210	TGTTTGATAAATGTTATTCT	11	455
994657	н/д	н/д	148273 149384	148292 149403	TATTATATTAAAAGTTAAAA	62	456
994665	н/д	н/д	148615 149726	148634 149745	AGAGGCTTCTGGAAATCCCC	49	457
994673	н/д	н/д	149065 15016	149084 15018	CCTGTCTTGATAAAATAAAA	96	458

			1	0			
994681	н/д	н/д	162490	162509	TGCATCTATTTTCTATTCTG	96	459
994689	н/д	н/д	176036	176055	GAAAATTCCTACTCATTTTT	99	460
			176352	176371			
994697	н/д	н/д	189098	189117	GTTTCTGCTAATCTGTGACA	31	461
994705	н/д	н/д	214840	214859	GTTTGCAGTTAACTTTTTTT	34	462
994713	н/д	н/д	226996	227015	TGGTTATTTACTCATTCTAC	19	463
994721	н/д	н/д	265218	265237	TCTTTTCATAAGCTTATTGG	71	464
994729	н/д	н/д	279331	279350	GTCTGCTTTCAATGAAGCAC	69	465
994737	н/д	н/д	299784	299803	ACTTTCCTGTCTTACAAGAG	19	466
			299827	299846			
994745	н/д	н/д	320275	320294	GTGAGAACTGCTATTTTCAG	7	467
994753	н/д	н/д	330357	330376	TCAGCTGTACAGCTCCTTAC	55	468
994761	н/д	н/д	347823	347842	TGGTCATTATCTAGTTTCTG	5	469
994769	н/д	н/д	365364	365383	GTGTGTCTAGTTTGTTTTTC	20	470
994777	н/д	н/д	380610	380629	GTTATATATTTCCTATTTTC	34	471
994785	н/д	н/д	398119	398138	TCTATATATTAATCATTTCC	68	472
994793	н/д	н/д	41773	41775	GGGTTATATCATGT	67	47

			8	7	TGGCCA		3
994801	н/д	н/д	437630	437649	CGGTGTGGTGTCCCATCCCT	71	474
994809	н/д	н/д	439072	439091	CTTTGATATTTTAGTGTCTT	12	475
994817	н/д	н/д	440059	440078	TCCTGATTTTCTTTTTTTTT	49	476
994825	н/д	н/д	441229	441248	TGCTCTCTGTCTGAGTCTCC	68	477
994833	н/д	н/д	442847	442866	GTGCCAGTTCCTGCATTTTC	43	478
994841	н/д	н/д	444080	444099	GTGGTTTGACATAGTTTCTC	6	479
994849	н/д	н/д	445236	445255	GTTTTTCTTACACATGGTAG	23	480
994857	н/д	н/д	445654	445673	GGTTTCAGTAAGTATGTCTT	8	481
994865	н/д	н/д	446197	446216	TGTGGTTATAAGAGATCTGC	28	482
994873	н/д	н/д	446951	446970	TCATGATTTTATTGAATCAC	26	483
994881	н/д	н/д	447992	448011	TCTTTATACCAGGGATCCCC	154	484
994889	н/д	н/д	448705	448724	TCATACTTTCTTCCGCTCTT	38	485
994897	н/д	н/д	450234	450253	GGGTTTCATTCACCATGTTG	47	486
994905	н/д	н/д	452110	452129	CGGTTTGCTTATTCTTGCCC	43	487
994913	н/д	н/д	452653	452672	ATTTTCTTTTTTCTGTGCCT	9	488
994921	н/д	н/д	453506	453525	TGTTGGATTCTTTTTTTCTT	12	489
994929	н/д	н/д	45693	45694	TGGGTTGTACCTCT	69	49

			0	9	ACTTGC		0

Таблица 8

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994314	246	265	10657	10676	TGGTGACTTGATGCACGATG	10	491
994322	422	441	106164	106183	TCCACTCTTTCTCTCTTGTT	17	492
994330	687	706	277905	277924	TCTTTCTTCCTTTCACAGAG	35	493
994338	930	949	435649	435668	GTGACTGTTTCACTGTCTGG	79	494
994346	980	999	435699	435718	CGTTGCTCCGCTCTTGGTTG	47	495
994354	1870	1889	436589	436608	GGTGGCCTCCCGAGGGACAA	76	496
994362	2074	2093	436793	436812	ATCACGACTGCTGTAGTCTG	42	497
994370	2724	2743	437443	437462	TCCACCTTCTTTAGCTCCCC	71	498
994378*	2771	2790	437490	437509	CGTTGCTTATCTCTGCACTC	16	499
994386	3115	3134	457368	457387	GTGTCTGCTGCCCGCCAGGC	77	500
994394	3310	3329	457563	457582	TTCTGACTTCTCCAGTTTGC	75	501
994402	3618	3637	457871	457890	GTGCCCTTCCTCCCGCCCGC	77	502

994410	4028	4047	458281	458300	TTTATTGTAAAATATGTTGG	71	503
994418	4334	4353	458587	458606	GGCAGTTTGCATCTACCTCT	19	504
994426	4691	4710	458944	458963	CTTGCTCTTCAGCAATTCTG	52	505
994434	4824	4843	459077	459096	ATGCCTTGAACTGATTCTCA	13	506
994442	5218	5237	459471	459490	CTCACATATATAAATGTCTT	17	507
994450	5532	5551	459785	459804	AAAGTACTATTTTCAATGGG	23	508
994458	5915	5934	460168	460187	CAGCCCGTATTCCTCTTACC	19	509
994466	6034	6053	460287	460306	GTGTTGGTTTAGTGGATCCA	22	510
994474	6208	6227	460461	460480	TGGTCAGACTCTATTGGCAC	36	511
994482	6842	6861	461095	461114	TGTTTGCTACACAGAAGCGG	61	512
994490	7077	7096	461330	461349	TGGTTTCTTATTAATAGTAT	24	513
994498	7127	7146	461380	461399	CAGTCATTTTATATATTTAG	44	514
994506	7707	7726	461960	461979	GTGCAAAGAGTGGATTTTAT	6	515
994514	8063	8082	462316	462335	TGGCCCTGTTTTCACCTGGT	76	516
994522	8333	8352	462586	462605	GTTTGGAGTTTCCCTATGCC	13	517
994530	8509	8528	462762	462781	TGAGTGCTTCAAAATTTTGT	42	518
994538	8741	8760	462994	463013	GTAGTAATTCTTCCAGGCCA	25	519

994546	9047	9066	463300	463319	TGTCCCCATAATGAGTCCTG	32	520
994554	9249	9268	463502	463521	GTCCAGTTTCCACTGTCCGG	49	521
994562	9685	9704	463938	463957	GGACAGTATGTTATCTTGGT	8	522
994570	9953	9972	464206	464225	GGCTGACACTAATTTGGGTT	22	523
994578	10196	10215	464449	464468	CCTTCCCTAGTTCTCCTCTG	24	524
994586	10367	10386	464620	464639	CTTCCATTTTTTAATATTTG	38	525
994594	10608	10627	464861	464880	CACTGTTATTTTATTAGTAC	77	526
994602	н/д	н/д	5488 6515	5507 6534	ATAAAAGTTGAGTAGCTAGA	68	527
994610	н/д	н/д	28064	28083	TCCGCATTATTTTTCCCTGC	9	528
994618	н/д	н/д	40728	40747	TCCTACTTTTAAGTTTCCAG	10	529
994626	н/д	н/д	51710 51763	51729 51782	AAACTAATTTATTAGTGAAA	94	530
994634	н/д	н/д	86436	86455	TGTATAGTAGAATTTTTTTT	77	531
994642	н/д	н/д	106495	106514	GTGTGTTTAGTTGTTTGGGT	3	532
994650	н/д	н/д	122443	122462	GTTGAGACTTAATTGCTCAG	67	533
994658	н/д	н/д	149437 148326	149456 148345	GAATACTATGTATTTGCCAC	14	534
994666	н/д	н/д	149806	149825	TTTTGACAAGTCAGTCTTTT	87	535

			148695	148714			
994674	н/д	н/д	155493	155512	GTTTCCTTAAAATATGTTGG	9	536
994682	н/д	н/д	163871	163890	TCCATTGTATATGTATCTGT	26	537
994690	н/д	н/д	179789	179808	GTTATATTTAATCATGTTCC	13	538
994698	н/д	н/д	189111	189130	GTCATATTTCTTAGTTTCTG	4	539
994706	н/д	н/д	217284	217303	GTTATGTTTAAGGTATTTTC	21	540
994714	н/д	н/д	234290	234309	CGTCGGATAAATTTATCCAC	80	541
994722	н/д	н/д	265414	265433	GTTTTCTATAGTGATTGCAC	44	542
994730	н/д	н/д	281189	281208	TCTTTTTTTCTTTTAACCCT	6	543
994738	н/д	н/д	299793	299812	CAATCAGGAACTTTCCTGTC	65	544
			308168	308187			
994746	н/д	н/д	322234	322253	AGGAACACAAGAGGGAATAC	53	545
			323496	323515			
994754	н/д	н/д	331549	331568	TCTTTCCTAAAGCTTATTAG	52	546
994762	н/д	н/д	352034	352053	GTTTTAACTCAGCTCTCTCT	53	547
994770	н/д	н/д	366558	366577	CGGCTAGTATTTATATTTTT	48	548
994778	н/д	н/д	382060	382079	GTCTACATTTATAGATTTAG	11	549

994786	н/д	н/д	400669	400688	GTGTTACATAAATTAATTCC	14	550
994794	н/д	н/д	418949	418968	GTTACTGTTCTTATCTTGTG	47	551
994802	н/д	н/д	437850	437869	GGTGAGTTTCTGGATTGTCT	7	552
994810	н/д	н/д	439073	439092	GCTTTGATATTTTAGTGTCT	6	553
994818	н/д	н/д	440092	440111	TGAGCTGTATTATTATGCCA	68	554
994826	н/д	н/д	441272	441291	TCCAGATATGAGTTCTCTCT	28	555
994834	н/д	н/д	442868	442887	GTTCAGACTCAGATCTCTTC	27	556
994842	н/д	н/д	444247	444266	ATAGTCTTTAATTTTTTTCT	88	557
994850	н/д	н/д	445319	445338	GTGGAAGTGTTTCAGGGTTG	14	558
994858	н/д	н/д	445807	445826	TGTTGTTTAAATATGTCTCC	23	559
994866	н/д	н/д	446198	446217	GTGTGGTTATAAGAGATCTG	27	560
994874	н/д	н/д	447042	447061	CAGTGCTTTCTCCAGGGTGT	3	561
994882	н/д	н/д	447995	448014	TCCTCTTTATACCAGGGATC	47	562
994890	н/д	н/д	448758	448777	ATCTCCATAAATGGTATCCC	37	563
994898	н/д	н/д	450475	450494	GGAGAGAGAGAATATTTGAG	22	564
994906	н/д	н/д	452112	452131	TGCGGTTTGCTTATTCTTGC	14	565
994914	н/д	н/д	452981	453000	ACTTGAGTACATTCATATGG	57	566

994922	н/д	н/д	453610	453629	ATCTAGATTGAAGTTTGTAC	94	567
994930	н/д	н/д	456945	456964	TGAGGCTCTTCTCTTTGGGT	35	568

Таблица 9

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994315	295	314	10706	10725	ATTGCTGTACAAGGATGACA	16	569
994323	433	452	106175	106194	GCAGGCTGAAATCCACTCTT	20	570
994331	690	709	277908	277927	TGTTCTTTCTTCCTTTCACA	29	571
994339	932	951	435651	435670	CGGTGACTGTTTCACTGTCT	70	572
994347	1068	1087	435787	435806	CGGTGGTTGTCGCTGGGCAG	24	573
994355	1879	1898	436598	436617	AGCTTTCTTGGTGGCCTCCC	91	574
994363	2213	2232	436932	436951	GCTTCCCTAAATGCAGGCCA	64	575
994371	2727	2746	437446	437465	TCTTCCACCTTCTTTAGCTC	96	576
994379*	2812	2831	437531	437550	GTCTTCAATCCTCTCTACGG	3	577
994387	3127	3146	457380	457399	CTCGGCATACCTGTGTCTGC	58	578
994395	3313	3332	457566	457585	GTCTTCTGACTTCTCCAGTT	47	579

994403	3627	3646	457880	457899	GCTCCTGCTGTGCCCTTCCT	34	580
994411	4046	4065	458299	458318	ATACAATTAAAAGTTGCTTT	98	581
994419	4436	4455	458689	458708	ACCCGAGTTGTCCATAGTCA	12	582
994427	4701	4720	458954	458973	CTTTCAATATCTTGCTCTTC	25	583
994435	4856	4875	459109	459128	CTTTTCTCTCAGTTTCTCTG	23	584
994443	5219	5238	459472	459491	GCTCACATATATAAATGTCT	14	585
994451	5557	5576	459810	459829	TTTTTTTTTAATTTGTGAAA	95	586
994459	5979	5998	460232	460251	GTGTGTTTTTCTGAGTCCAC	3	587
994467	6040	6059	460293	460312	ATCTTAGTGTTGGTTTAGTG	14	588
994475	6231	6250	460484	460503	TGAGCTTTAACTATATAGCA	52	589
994483	6899	6918	461152	461171	TGGCTGATCCTTGTAAGCTG	64	590
994491	7080	7099	461333	461352	TGTTGGTTTCTTATTAATAG	12	591
994499	7151	7170	461404	461423	TCTTAAGTTAAACATTCTAA	49	592
994507	7839	7858	462092	462111	ATAGGTTTCCTTAGTAGTCA	17	593
994515	8068	8087	462321	462340	TCTGCTGGCCCTGTTTTCAC	23	594
994523	8356	8375	462609	462628	TCCGGAGTAGAGGTGTGCAA	68	595
994531	8510	8529	462763	462782	GTGAGTGCTTCAAAATTTTG	34	596

994539	8763	8782	463016	463035	GTATAGTTTAAGAGCCTTTT	8	597
994547	9121	9140	463374	463393	CATTGAAATCATGTTTTTAC	23	598
994555	9258	9277	463511	463530	CCCACAGCTGTCCAGTTTCC	62	599
994563	9700	9719	463953	463972	ACTTGGTATTCTGGAGGACA	6	600
994571	10096	10115	464349	464368	GGGTAATGATCTGATATTAA	5	601
994579	10239	10258	464492	464511	ATGCACTTAAAATTTTCTTT	10	602
994587	10368	10387	464621	464640	TCTTCCATTTTTTAATATTT	22	603
994595	10611	10630	464864	464883	TGGCACTGTTATTTTATTAG	41	604
994603	н/д	н/д	15303	15322	TGCTCATTAAATAATTGCAG	57	605
994611	н/д	н/д	28526	28545	GTGTCACTAGAAGATGCCCA	39	606
994619	н/д	н/д	41522	41541	GTGCTCACTAATAATAGTCT	21	607
994627	н/д	н/д	71054	71073	TCTCCTCTACTTAAGCTCAG	42	608
994635	н/д	н/д	87298	87317	GTTTCCTATCCTGATTCCCA	43	609
994643	н/д	н/д	106499	106518	GTTTGTGTGTTTAGTTGTTT	10	610
994651	н/д	н/д	127663	127682	GTGACCACTCTCCTCCTCCC	55	611
994659	н/д	н/д	148376 149487	148395 149506	AAGGTTTTCTCTTAAATATT	54	612

994667	н/д	н/д	148746	148765	TCCGAAGCTGCTATATGTCA	51	613
			149857	149876			
994675	н/д	н/д	155513	155532	GTGTGACACTATTATTCTTT	27	614
994683	н/д	н/д	169801	169820	CGACCTTTAAAATTTTTTCA	63	615
994691	н/д	н/д	180049	180068	ATTTGTTTACTTCTATATTG	65	616
994699	н/д	н/д	198910	198929	GCTTCTTTAAATCTTAGCTC	72	617
994707	н/д	н/д	218665	218684	GTTTGAGTCCAGTGACTTCT	44	618
994715	н/д	н/д	244999	245018	TCTTGAGTTTATCTTTTCTT	36	619
994723	н/д	н/д	269836	269855	CTCCAGTGCAGGGCTGGACT	86	620
			269865	269884			
			269894	269913			
994731	н/д	н/д	284231	284250	GTTTGGGTTTTTCTGTACAA	2	621
994739	н/д	н/д	305998	306017	TGGTAGGTATATAGATGTCC	3	622
994747	н/д	н/д	322370	322389	ATCCCAATAAAAACATTCAG	61	623
			323632	323651			
994755	н/д	н/д	331619	331638	TGTTCCATAGCTCATTTGCA	8	624
994763	н/д	н/д	353740	353759	TGCTGTGTACTTAATTGACA	41	625

994771	н/д	н/д	369407	369426	TCTTGTCTAGTTTTCTGCAG	54	626
994779	н/д	н/д	384151	384170	GTCATTTTTGAACATATCCT	11	627
994787	н/д	н/д	404260	404279	GTCTGTGTACCTCATTCTTT	13	628
994795	н/д	н/д	420137	420156	GTGTGGGTGGCTGTGTCCTG	70	629
994803	н/д	н/д	437851	437870	TGGTGAGTTTCTGGATTGTC	6	630
994811	н/д	н/д	439088	439107	CTTTTATTTTCTGATGCTTT	7	631
994819	н/д	н/д	440165	440184	GTAGTTCATTTTCTTTCTCC	6	632
994827	н/д	н/д	441275	441294	AAGTCCAGATATGAGTTCTC	25	633
994835	н/д	н/д	442870	442889	ATGTTCAGACTCAGATCTCT	26	634
994843	н/д	н/д	444248	444267	AATAGTCTTTAATTTTTTTC	88	635
994851	н/д	н/д	445325	445344	TCCTTGGTGGAAGTGTTTCA	57	636
994859	н/д	н/д	445808	445827	CTGTTGTTTAAATATGTCTC	15	637
994867	н/д	н/д	446255	446274	TCCTCCACTCTTTCCCTCCC	98	638
994875	н/д	н/д	447189	447208	GTTTGCCTTCTGTATGGAAA	12	639
994883	н/д	н/д	448112	448131	TGGAGCCTTGCTATGTTGGC	59	640
994891	н/д	н/д	448954	448973	TGGTTAAGACCTAGTTTCTT	42	641
994899	н/д	н/д	451089	451108	ATTTCTTGAGATGGATTCTC	24	642

994907	н/д	н/д	452123	452142	TCTACCAGAGTTGCGGTTTG	53	643
994915	н/д	н/д	453089	453108	CTTCATCTTCTTTGTTTCCT	36	644
994923	н/д	н/д	455414	455433	CATTCTTTTGAGTTGTGACC	31	645
994931	н/д	н/д	457057	457076	GTTTGATTTTATGCACACAC	63	646

Пример 2. Влияние олигонуклеотидов, модифицированных 5-10-5 MOE гэпмерами, на РНК ATXN1 человека in vitro, однократная доза

Разрабатывали и тестировали модифицированные олигонуклеотиды, комплементарные нуклеиновой кислоте ATXN1 человека, в отношении эффектов их однократной дозы на мРНК ATXN1 in vitro. Модифицированные олигонуклеотиды тестировали в ряде экспериментов, которые имели сходные условия культивирования.

Модифицированные олигонуклеотиды в таблицах ниже представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, а каждый из 3’ и 5’ крыльев состоит из пяти модифицированных 2’-MOE нуклеозидов. Мотив для гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeddddddddddeeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахар, а «e» представляет 2’-MOE модифицированный рибозильный сахар. Мотив межнуклеозидной связи для гэпмеров: (от 5’ к 3'): sooossssssssssssooss; где «o» представляет фосфодиэфирную межнуклеозидную связь, а «s» представляет фосфоротиоатную межнуклеозидную связь. Каждый цитозиновый остаток представляет собой 5-метилцитозин.

«Старт-сайт» указывает 5’-крайний нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид является комплементарным в последовательности гена человека. «Стоп-сайт» указывает 3’-крайний нуклеозид, к которому модифицированный олигонуклеотид является комплементарным в последовательности гена человека. Каждый модифицированный олигонуклеотид, приведенный в таблицах ниже, является на 100% комплементарным SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 или SEQ ID NO: 3 (номер доступа GENBANK № NM_001128164.1). «Н/Д» указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид не является на 100% комплементарным этой конкретной последовательности гена.

Культивируемые клетки A-431 обрабатывали модифицированным олигонуклеотидом в концентрации 4000 нМ посредством свободного поглощения при плотности 10000 клеток на лунку в течение периода обработки 48 часов. В конце периода обработки из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК ATXN1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Уровни РНК ATXN1 измеряли с помощью

набора праймеров и зондов для ATXN1 человека RTS37575 (прямая последовательность GTATAGGCTGAGGCTACCTGT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 14; обратная последовательность GATCCAGGCTCTTCATGAGG, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 15; последовательность зонда ACAGCAGCTCTGGATGAACATTCACT, обозначенная в данном документе как SEQ ID NO: 16). Уровни РНК ATXN1 нормализовали относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процента уровней РНК ATXN1 относительно необработанных контрольных клеток (% от контроля). Соединение №, отмеченное звездочкой (*), указывает на то, что модифицированный олигонуклеотид является комплементарным области ампликона набора праймеров и зондов. Дополнительные анализы могут быть использованы для измерения активности и эффективности модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных области ампликона.

Таблица 10

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	4	138
1040079	468	487	н/д	н/д	AGACCAAAAACCATTTGTGT	9	647
1040111	2755	2774	437474	437493	ACTCTGGATGAAATCTTCTG	71	648
1040143	3244	3263	457497	457516	GCTGGGTTCTATTTTGGTGA	46	649
1040175	4029	4048	458282	458301	TTTTATTGTAAAATATGTTG	90	650
1040207	4510	4529	458763	458782	GATAGTAATATATGCTCATC	9	651
1040239	4767	4786	459020	459039	TTGGTGGTCATTTATTGTCA	8	652
1040271	5224	5243	45947	459496	ATCTTGCTCACATATA	33	653

			7		TAAA		
1040303	5589	5608	459842	459861	CTAGACAGCCAAAATGTGGG	29	654
1040335	6017	6036	460270	460289	CCAGTCAATTCAATACTCGA	14	655
1040367	6475	6494	460728	460747	CTCCACATTCACTATTCCGT	13	656
1040399	7152	7171	461405	461424	TTCTTAAGTTAAACATTCTA	75	657
1040431	7622	7641	461875	461894	GGAGTAATCCACAAGATGCA	48	658
1040463	8111	8130	462364	462383	TCCTTTCACATCACCACCGA	42	659
1040495	8375	8394	462628	462647	ATGTAAAAGAAATCTCAGCT	42	660
1040527	8696	8715	462949	462968	ACATGACAAATTTCTATATA	79	661
1040559	9109	9128	463362	463381	GTTTTTACTCCCCCCATTTA	106	662
1040591	9441	9460	463694	463713	TGCACTTAATTTTAATACAG	24	663
1040623	9885	9904	464138	464157	GGGCAGTATTCACAGAACTG	27	664
1040655	10254	10273	464507	464526	TCTTAACTATTATGTATGCA	18	665
1040687	10527	10546	464780	464799	TCAAATTTTGAATCAAACAT	88	666
1040719	н/д	н/д	17960	17979	TGAGTGCACATTTAATCTTT	11	667
1040751	н/д	н/д	31937	31956	TTGTCATATTTTTATAGCAT	76	668
1040783	н/д	н/д	51100	51119	TGTTCATTCCCTTAGTAACT	21	669
1040815	н/д	н/д	77282	77301	GGCAAGATCTTTTAA	18	670

					AGTCC		
1040847	н/д	н/д	94809	94828	AGACTGTTTCTTTACCACAT	14	671
1040879	н/д	н/д	118132	118151	TCCACCAGTATTTATGGAGT	119	672
1040911	н/д	н/д	151437	151456	CTTTAGTATTTTTATCATTA	40	673
1040943	н/д	н/д	179378	179397	AACAGTACAATTTACTTGAC	56	674
1040975	н/д	н/д	195960	195979	CCTTTAAAAACCAACACAGT	84	675
1041007	н/д	н/д	216607	216626	TCTTGTCATTTTTAACATCC	28	676
1041039	н/д	н/д	237165	237184	ACTCAATTTTAAAGACTCGG	38	677
1041071	н/д	н/д	258705	258724	ATGTGTTGAATTTAACCAGC	22	678
1041103	н/д	н/д	276428	276447	CTCATTAATTAAATCATTCG	105	679
1041135	н/д	н/д	295010	295029	CACCTAAAAATACAGGAAGT	76	680
1041167	н/д	н/д	324809	324828	CCAAGAATTTAAAAAGGACA	42	681
1041199	н/д	н/д	345760	345779	TGTCTCAAACTATTCCCATT	26	682
1041231	н/д	н/д	371655	371674	TTAACAATCTTTTAGACCTG	24	683
1041263	н/д	н/д	393703	393722	GACATATTTCAAAAATGCAA	68	684
1041295	н/д	н/д	426181	426200	AACTTGTTTCAAAGTGAGAG	88	685
1041327	н/д	н/д	437896	437915	TCAGGGTTCCTCATCTTAAT	24	686
1041359	н/д	н/д	43830	438320	AGAGAGTATAAAAAT	72	687

			1		TATCT		
1041391	н/д	н/д	438910	438929	GCAGCCTCCTATATTGGTCC	40	688
1041423	н/д	н/д	439178	439197	CCAGTGACTCATCTTGGCTA	48	689
1041455	н/д	н/д	439863	439882	TGGTCCTTTCCTCACTTGGG	27	690
1041487	н/д	н/д	440220	440239	CATGTTTATTTTCCATGTGT	8	691
1041519	н/д	н/д	440788	440807	ACACACCTAGATCTTCCTCC	49	692
1041551	н/д	н/д	441387	441406	CAGCAGTGCCTAACCAGTTG	43	693
1041583	н/д	н/д	441652	441671	TGCCAGAGACCCAAATCCGC	64	694
1041615	н/д	н/д	442276	442295	TCATCCCCAAACTAAACACC	100	695
1041647	н/д	н/д	442821	442840	GCTAACCTACTTCCTACCCA	59	696
1041679	н/д	н/д	443177	443196	CATGACATCATTTAGCCTTA	12	697
1041711	н/д	н/д	443557	443576	GGCCCTAATAACACAGAGCC	113	698
1041743	н/д	н/д	444006	444025	GCGGCACAAATCCAGGGCTG	71	699
1041775	н/д	н/д	444407	444426	GTAGTATAAACTATGGACTT	26	700
1041807	н/д	н/д	445306	445325	AGGGTTGTTCAGTAAACCCA	134	701
1041839	н/д	н/д	445658	445677	GCTAGGTTTCAGTAAGTATG	9	702
1041871	н/д	н/д	445920	445939	ACACGCATATTTATGCTGTT	64	703
1041903	н/д	н/д	44612	446147	ACCTCCAACTCCCATT	54	704

			8		TTGG		
1041935	н/д	н/д	446724	446743	GTAAATATATCCTGTTTCAA	59	705
1041967	н/д	н/д	446975	446994	TCACCTTGTCAGATGCTGAG	45	706
1041999	н/д	н/д	447909	447928	GGTGAGCAACCATTCCAGAC	74	707
1042031	н/д	н/д	448558	448577	CTCGGTCACCACATGCAAGC	102	708
1042063	н/д	н/д	448821	448840	GACCTAAAACACACCAGACC	78	709
1042095	н/д	н/д	449388	449407	ATAGCTTCAAAATATTGTTA	31	710
1042127	н/д	н/д	449700	449719	ATCTTTATTTTATAATTAGG	87	711
1042159	н/д	н/д	449981	450000	GATGCCACGACCAGATATCA	73	712
1042191	н/д	н/д	450575	450594	ACCAAACTCCAAATCTCCAA	38	713
1042223	н/д	н/д	451243	451262	TCAACCTTCTTGAACCCTCA	62	714
1042255	н/д	н/д	451690	451709	TCATTATTTCCGCATCTCAA	13	715
1042287	н/д	н/д	451970	451989	CCGGACACCTACCCATGGAG	82	716
1042319	н/д	н/д	452312	452331	CACTGTATTCTAAGTAGGAG	81	717
1042351	н/д	н/д	452637	452656	GCCTCCTGACCTCTACCCTT	56	718
1042383	н/д	н/д	453119	453138	AGTAGATTTCCACAGATTGT	26	719
1042415	н/д	н/д	453901	453920	AGCCTCTAGAACAAAATACA	97	720
1042447	н/д	н/д	45508	455107	AGCTTGAGAATTTTGA	22	721

			8		TAGG		
1042479	н/д	н/д	455365	455384	GAACCACAAGCCAACAGGCC	89	722
1042511	н/д	н/д	456665	456684	ACTGTGAGTTCCAAGAAGCA	49	723

Таблица 11

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040080*	824	843	435543	435562	TGGGTACAATCCGCCAACAG	32	724
1040112	2813	2832	437532	437551	TGTCTTCAATCCTCTCTACG	65	725
1040144	3334	3353	457587	457606	AGGAAGAGTCAAAGGTGGTT	41	726
1040176	4034	4053	458287	458306	GTTGCTTTTATTGTAAAATA	29	727
1040208	4512	4531	458765	458784	AAGATAGTAATATATGCTCA	11	728
1040240	4802	4821	459055	459074	CATCAAAGTGAAAAGTGCCT	48	729
1040272	5278	5297	459531	459550	CCATTCTGAAAATAACATTA	15	730
1040304	5614	5633	459867	459886	GGTGAACCCTAAATGTAAAT	40	731
1040336	6018	6037	460271	460290	TCCAGTCAATTCAATACTCG	26	732
10403	6478	6497	46073	46075	ACACTCCACATTCACT	55	733

68			1	0	ATTC		
1040400	7162	7181	461415	461434	ACTGAAATAATTCTTAAGTT	108	734
1040432	7653	7672	461906	461925	AGCATTATATTGCAATCTAT	31	735
1040464	8113	8132	462366	462385	TCTCCTTTCACATCACCACC	27	736
1040496	8385	8404	462638	462657	GAGGTCATCTATGTAAAAGA	15	737
1040528	8697	8716	462950	462969	GACATGACAAATTTCTATAT	12	738
1040560	9114	9133	463367	463386	ATCATGTTTTTACTCCCCCC	48	739
1040592	9454	9473	463707	463726	CCTATTGGCCAAATGCACTT	46	740
1040624	9970	9989	464223	464242	TCTTGAAACCTCCTTTCGGC	74	741
1040656	10255	10274	464508	464527	CTCTTAACTATTATGTATGC	25	742
1040688	10529	10548	464782	464801	GTTCAAATTTTGAATCAAAC	39	743
1040720	н/д	н/д	18197	18216	CCCAAATTTCAAAGGTCCTT	6	744
1040752	н/д	н/д	32181	32200	GTGGTCAAAGAATCTGTTTC	10	745
1040784	н/д	н/д	51766	51785	TAGAAACTAATTTATTAGTG	119	746
1040816	н/д	н/д	77793	77812	ACACAGATTATTTATAGTCA	13	747
1040848	н/д	н/д	96129	96148	CACTTTCTAGATTATTCTTA	84	748
1040880	н/д	н/д	118292	118311	ACTCTCTACCTTTAAGATTT	28	749
10409	н/д	н/д	15361	15363	CATCTATTTATTTACCT	30	750

12			9	8	TCT		
1040944	н/д	н/д	179493	179512	GAACTTAAAATTCCCTAGGA	111	751
1040976	н/д	н/д	195968	195987	TCTTTTAACCTTTAAAAACC	53	752
1041008	н/д	н/д	216637	216656	ACCTGCTTTCAAAAGTCAAA	72	753
1041040	н/д	н/д	238066	238085	CAAGTAATACAAATCCACAG	65	754
1041072	н/д	н/д	259575	259594	CAGGACTTATTTTATATATG	32	755
1041104	н/д	н/д	276769	276788	CTTCCCAAATACATCATCGA	101	756
1041136	н/д	н/д	295238	295257	CATTTAAAAACTGTACATGG	20	757
1041168	н/д	н/д	324921	324940	ATCTAAATTTAAACTGCACA	31	758
1041200	н/д	н/д	347770	347789	TGGTCAATAATTTATATGGC	2	759
1041232	н/д	н/д	372753	372772	AACTATTATATTTATAGATT	108	760
1041264	н/д	н/д	395038	395057	AGCTGTAAAATATATCCCTG	8	761
1041296	н/д	н/д	427897	427916	AACCTTACTTAAATATCTCA	62	762
1041328	н/д	н/д	437897	437916	ATCAGGGTTCCTCATCTTAA	11	763
1041360	н/д	н/д	438322	438341	GTGCCCTTTCCTCTTGGGAT	58	764
1041392	н/д	н/д	438914	438933	CCCAGCAGCCTCCTATATTG	91	765
1041424	н/д	н/д	439182	439201	ACTTCCAGTGACTCATCTTG	34	766
10414	н/д	н/д	43986	43988	ATTTGGTCCTTTCCTCA	28	767

56			6	5	CTT		
1041488	н/д	н/д	440222	440241	CTCATGTTTATTTTCCATGT	31	768
1041520	н/д	н/д	440796	440815	AGGGAAAAACACACCTAGAT	39	769
1041552	н/д	н/д	441389	441408	GTCAGCAGTGCCTAACCAGT	41	770
1041584	н/д	н/д	441726	441745	ACAGAAAAACAAAACTCATT	105	771
1041616	н/д	н/д	442285	442304	CCTTAAAAATCATCCCCAAA	99	772
1041648	н/д	н/д	442823	442842	CAGCTAACCTACTTCCTACC	90	773
1041680	н/д	н/д	443212	443231	TCAGAAATACAGATTGATAT	44	774
1041712	н/д	н/д	443559	443578	ACGGCCCTAATAACACAGAG	94	775
1041744	н/д	н/д	444009	444028	ACTGCGGCACAAATCCAGGG	32	776
1041776	н/д	н/д	444408	444427	TGTAGTATAAACTATGGACT	23	777
1041808	н/д	н/д	445316	445335	GAAGTGTTTCAGGGTTGTTC	8	778
1041840	н/д	н/д	445659	445678	AGCTAGGTTTCAGTAAGTAT	7	779
1041872	н/д	н/д	445921	445940	TACACGCATATTTATGCTGT	98	780
1041904	н/д	н/д	446135	446154	AACTGTCACCTCCAACTCCC	57	781
1041936	н/д	н/д	446727	446746	CCAGTAAATATATCCTGTTT	26	782
1041968	н/д	н/д	446985	447004	CATAGCCACCTCACCTTGTC	72	783
10420	н/д	н/д	44796	44798	GCAACAGACCAGTAG	79	784

00			3	2	CAGTC		
1042032	н/д	н/д	448600	448619	TACCTCCACCACCTTTGTCC	63	785
1042064	н/д	н/д	448823	448842	GTGACCTAAAACACACCAGA	37	786
1042096	н/д	н/д	449389	449408	GATAGCTTCAAAATATTGTT	20	787
1042128	н/д	н/д	449708	449727	GCAAATCTATCTTTATTTTA	79	788
1042160	н/д	н/д	449991	450010	CCTGCGAAAAGATGCCACGA	117	789
1042192	н/д	н/д	450674	450693	AAGTTCAGTTACAGAGGTGC	19	790
1042224	н/д	н/д	451247	451266	GTTCTCAACCTTCTTGAACC	110	791
1042256	н/д	н/д	451693	451712	CTTTCATTATTTCCGCATCT	14	792
1042288	н/д	н/д	451971	451990	GCCGGACACCTACCCATGGA	132	793
1042320	н/д	н/д	452314	452333	CCCACTGTATTCTAAGTAGG	82	794
1042352	н/д	н/д	452646	452665	TTTTTCTGTGCCTCCTGACC	59	795
1042384	н/д	н/д	453143	453162	AAGTACCAAAAAAACTTTAA	77	796
1042416	н/д	н/д	454243	454262	AGCCTCTAGAACAGGCTGGG	131	797
1042448	н/д	н/д	455090	455109	ACAGCTTGAGAATTTTGATA	21	798
1042480	н/д	н/д	455370	455389	ACAGTGAACCACAAGCCAAC	107	799
1042512	н/д	н/д	456692	456711	ACAGGACTAAACATGGATCA	39	800

Таблица 12

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными

PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	1	138
1040081*	856	875	435575	435594	ATCCAGGCTCTTCATGAGGA	5	801
1040113	2819	2838	437538	437557	TATGGCTGTCTTCAATCCTC	53	802
1040145	3369	3388	457622	457641	CAAATCTTAACCTCCTGAGG	48	803
1040177	4047	4066	458300	458319	TATACAATTAAAAGTTGCTT	110	804
1040209	4531	4550	458784	458803	CAGTATTTTTAAATGCTTAA	35	805
1040241	4815	4834	459068	459087	ACTGATTCTCAGACATCAAA	40	806
1040273	5279	5298	459532	459551	GCCATTCTGAAAATAACATT	9	807
1040305	5616	5635	459869	459888	CTGGTGAACCCTAAATGTAA	43	808
1040337	6019	6038	460272	460291	ATCCAGTCAATTCAATACTC	10	809
1040369	6480	6499	460733	460752	CCACACTCCACATTCACTAT	35	810
1040401	7190	7209	461443	461462	CCCCTCTGCCCCAGTGTGGC	96	811
1040433	7656	7675	461909	461928	TGCAGCATTATATTGCAATC	74	812
1040465	8114	8133	462367	462386	CTCTCCTTTCACATCACCAC	30	813

1040497	8417	8436	462670	462689	TCCTATCATCAGTAAGGTAA	92	814
1040529	8711	8730	462964	462983	AATCTGATCATTTAGACATG	42	815
1040561	9115	9134	463368	463387	AATCATGTTTTTACTCCCCC	76	816
1040593	9464	9483	463717	463736	ATAGATACTACCTATTGGCC	39	817
1040625	9971	9990	464224	464243	ATCTTGAAACCTCCTTTCGG	55	818
1040657	10257	10276	464510	464529	AGCTCTTAACTATTATGTAT	16	819
1040689	10559	10578	464812	464831	GTATACAGACAATTTATTTA	83	820
1040721	н/д	н/д	18359	18378	ACATGGTATTTTTATCAGTC	3	821
1040753	н/д	н/д	33291	33310	CCTAACAAAATTTCCCTTCA	73	822
1040785	н/д	н/д	53624	53643	GTGAATTTTCCTTAAATTTC	23	823
1040817	н/д	н/д	77899	77918	TGCAAATTCTAAAAATTACT	101	824
1040849	н/д	н/д	96635	96654	TTCTTGTTTCAAAGTGAGGA	121	825
1040881	н/д	н/д	118343	118362	GACCTCATCCATTATAATAT	52	826
1040913	н/д	н/д	153709	153728	CCAACCAACCAAAAACTCAC	101	827
1040945	н/д	н/д	179793	179812	CATAGTTATATTTAATCATG	64	828
1040977	н/д	н/д	196970	196989	ATGCCTCACCTTTAAATAGT	82	829
1041009	н/д	н/д	217125	217144	GACAAGTTTATTTATTTTTC	25	830

1041041	н/д	н/д	239500	239519	AACTGATTTCAAAGTCAGAC	131	831
1041073	н/д	н/д	260025	260044	ACTGAAACTTTTTAACATAC	37	832
1041105	н/д	н/д	278198	278217	CAGCAAATACAAACAGGACC	3	833
1041137	н/д	н/д	295336	295355	ACACAGTTACAAATCAATGC	1	834
1041169	н/д	н/д	324924	324943	TGGATCTAAATTTAAACTGC	6	835
1041201	н/д	н/д	348183	348202	ATGCTCAAACCTCATTCATT	23	836
1041233	н/д	н/д	373954	373973	TACTCCTTATTTTAAATATA	114	837
1041265	н/д	н/д	395428	395447	AAGGTTCTATTTTATATGCC	24	838
1041297	н/д	н/д	428019	428038	AGTGTTAGAGAATACTTTTC	33	839
1041329	н/д	н/д	437898	437917	AATCAGGGTTCCTCATCTTA	26	840
1041361	н/д	н/д	438362	438381	TGCCCCCCACTTTACGGTGT	98	841
1041393	н/д	н/д	438931	438950	CAGTCCAGAGCCCACTCCCC	96	842
1041425	н/д	н/д	439188	439207	AACCATACTTCCAGTGACTC	10	843
1041457	н/д	н/д	439897	439916	CCAGTCATTCACGAGTGGTT	60	844
1041489	н/д	н/д	440232	440251	TGACTCTTCACTCATGTTTA	67	845
1041521	н/д	н/д	440798	440817	GTAGGGAAAAACACACCTAG	87	846
1041553	н/д	н/д	441417	441436	CATTTCTGAATTTCTCTGTG	15	847

1041585	н/д	н/д	441728	441747	CCACAGAAAAACAAAACTCA	100	848
1041617	н/д	н/д	442286	442305	CCCTTAAAAATCATCCCCAA	103	849
1041649	н/д	н/д	442824	442843	GCAGCTAACCTACTTCCTAC	24	850
1041681	н/д	н/д	443215	443234	TACTCAGAAATACAGATTGA	62	851
1041713	н/д	н/д	443563	443582	ACAGACGGCCCTAATAACAC	106	852
1041745	н/д	н/д	444022	444041	TGTATTACCAACAACTGCGG	37	853
1041777	н/д	н/д	444419	444438	ACAGAGTGAACTGTAGTATA	3	854
1041809	н/д	н/д	445337	445356	AGCCTGACTCAGTCCTTGGT	122	855
1041841	н/д	н/д	445672	445691	GAATTCTCTCATAAGCTAGG	51	856
1041873	н/д	н/д	445928	445947	ATGCACATACACGCATATTT	57	857
1041905	н/д	н/д	446161	446180	CCATCCCCCTAAATCGACTC	84	858
1041937	н/д	н/д	446729	446748	ATCCAGTAAATATATCCTGT	15	859
1041969	н/д	н/д	447005	447024	GGCAGCTTTCTCAGCGGAGC	65	860
1042001	н/д	н/д	447978	447997	ATCCCCAACCCCCAGGCAAC	110	861
1042033	н/д	н/д	448602	448621	ACTACCTCCACCACCTTTGT	57	862
1042065	н/д	н/д	448825	448844	AAGTGACCTAAAACACACCA	88	863
1042097	н/д	н/д	449390	449409	TGATAGCTTCAAAATATTGT	30	864

1042129	н/д	н/д	449710	449729	TAGCAAATCTATCTTTATTT	70	865
1042161	н/д	н/д	450005	450024	AGGAGCTGTGTCACCCTGCG	71	866
1042193	н/д	н/д	450685	450704	CAGCCAAACCTAAGTTCAGT	32	867
1042225	н/д	н/д	451248	451267	AGTTCTCAACCTTCTTGAAC	78	868
1042257	н/д	н/д	451698	451717	AAAGCCTTTCATTATTTCCG	9	869
1042289	н/д	н/д	452004	452023	CCGGATAACTCCCTGTCTCC	80	870
1042321	н/д	н/д	452315	452334	ACCCACTGTATTCTAAGTAG	23	871
1042353	н/д	н/д	452658	452677	AACCCATTTTCTTTTTTCTG	119	872
1042385	н/д	н/д	453188	453207	GATTTTATACACATTCAGAC	58	873
1042417	н/д	н/д	454279	454298	CATCTTGTAAACTAAACAGG	58	874
1042449	н/д	н/д	455116	455135	GCTTACAATAATTAAGAAGA	60	875
1042481	н/д	н/д	455372	455391	AGACAGTGAACCACAAGCCA	95	876
1042513	н/д	н/д	456694	456713	GGACAGGACTAAACATGGAT	23	877

Таблица 13

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040082	896	915	435615	435634	AGTCTGATAAACGGAAAGTC	58	878
1040114	2839	2858	437558	437577	TATCACGGCCACGCCCGGGC	149	879
1040146	3372	3391	457625	457644	ATGCAAATCTTAACCTCCTG	12	880
1040178	4048	4067	458301	458320	CTATACAATTAAAAGTTGCT	111	881
1040210	4532	4551	458785	458804	ACAGTATTTTTAAATGCTTA	52	882
1040242	4816	4835	459069	459088	AACTGATTCTCAGACATCAA	39	883
1040274	5306	5325	459559	459578	GATTTGATTTTGAATAGAAA	64	884
1040306	5617	5636	459870	459889	CCTGGTGAACCCTAAATGTA	66	885
1040338	6025	6044	460278	460297	TAGTGGATCCAGTCAATTCA	22	886
1040370	6483	6502	460736	460755	TCTCCACACTCCACATTCAC	87	887
1040402	7241	7260	461494	461513	CACTTTAAAAGATCTGAGGT	51	888
1040434	7676	7695	461929	461948	GCTACTGTTCATCTTGAACA	76	889
1040466	8123	8142	462376	462395	AGTGTAATTCTCTCCTTTCA	17	890

1040498	8426	8445	462679	462698	AAGAAAAGATCCTATCATCA	76	891
1040530	8716	8735	462969	462988	ATACAAATCTGATCATTTAG	60	892
1040562	9116	9135	463369	463388	AAATCATGTTTTTACTCCCC	81	893
1040594	9466	9485	463719	463738	GTATAGATACTACCTATTGG	27	894
1040626	9991	10010	464244	464263	CCACAAATACTGACAGGACT	18	895
1040658	10258	10277	464511	464530	AAGCTCTTAACTATTATGTA	28	896
1040690	10561	10580	464814	464833	TGGTATACAGACAATTTATT	58	897
1040722	н/д	н/д	18895	18914	AACTTTAAAACCAAAGAGCC	89	898
1040754	н/д	н/д	33435	33454	TGTACAATAATATATTTCTT	63	899
1040786	н/д	н/д	53693	53712	GCAGAAATTCATTAAAAAGG	44	900
1040818	н/д	н/д	78103	78122	TACTGGTATATTTATTTGTT	25	901
1040850	н/д	н/д	96906	96925	CTTGAGTTTCATTATCTCCT	62	902
1040882	н/д	н/д	122955	122974	CATACATTCCCTTAAGCCAA	45	903
1040914	н/д	н/д	154008	154027	AGTATTATTTAAAACTACAT	107	904
1040946	н/д	н/д	180271	180290	CCATGGTTTCAAAGCTCTGT	68	905
1040978	н/д	н/д	198120	198139	AGCTATAAAATATAAACTTC	116	906
1041010	н/д	н/д	218069	218088	AGCTTTTGAATTTATTATGA	63	907

1041042	н/д	н/д	240054	240073	CAGAGACTATTTTAAAGACG	67	908
1041074	н/д	н/д	262925	262944	CTCTTATTTTAAACTGGTGC	17	909
1041106	н/д	н/д	279276	279295	TTACTGATTATTTAACCCTG	1	910
1041138	н/д	н/д	296194	296213	AGTTCATTTTAAACTGTATT	1	911
1041170	н/д	н/д	326365	326384	TGTATTATTTTCTAACAGAA	17	912
1041202	н/д	н/д	349100	349119	AAGTATACAATTTAAGGATC	18	913
1041234	н/д	н/д	374001	374020	ATTAGATTTCCTTACTGCAA	16	914
1041266	н/д	н/д	395704	395723	CCTCTCAAAACCACTTTTAT	123	915
1041298	н/д	н/д	428253	428272	CCCTCAATTCAAAGACAAAT	128	916
1041330	н/д	н/д	437904	437923	TTTCCTAATCAGGGTTCCTC	24	917
1041362	н/д	н/д	438363	438382	GTGCCCCCCACTTTACGGTG	35	918
1041394	н/д	н/д	438955	438974	CCTGACTTTCATATGCAAAC	23	919
1041426	н/д	н/д	439190	439209	TTAACCATACTTCCAGTGAC	49	920
1041458	н/д	н/д	439905	439924	CCCCATATCCAGTCATTCAC	91	921
1041490	н/д	н/д	440236	440255	GCAATGACTCTTCACTCATG	49	922
1041522	н/д	н/д	440800	440819	GAGTAGGGAAAAACACACCT	49	923
1041554	н/д	н/д	441434	441453	AAGCTCAACAATTTGCACAT	37	924

1041586	н/д	н/д	441742	441761	ACGAACACAAAAACCCACAG	65	925
1041618	н/д	н/д	442287	442306	CCCCTTAAAAATCATCCCCA	84	926
1041650	н/д	н/д	442825	442844	AGCAGCTAACCTACTTCCTA	34	927
1041682	н/д	н/д	443218	443237	TCATACTCAGAAATACAGAT	19	928
1041714	н/д	н/д	443616	443635	TTAAGCAGCCACCGAGTCAG	94	929
1041746	н/д	н/д	444023	444042	GTGTATTACCAACAACTGCG	8	930
1041778	н/д	н/д	444443	444462	TTCATCAAAAACAGCATGTA	85	931
1041810	н/д	н/д	445344	445363	CACGCAAAGCCTGACTCAGT	50	932
1041842	н/д	н/д	445673	445692	TGAATTCTCTCATAAGCTAG	96	933
1041874	н/д	н/д	445931	445950	ACTATGCACATACACGCATA	108	934
1041906	н/д	н/д	446163	446182	ATCCATCCCCCTAAATCGAC	54	935
1041938	н/д	н/д	446730	446749	CATCCAGTAAATATATCCTG	17	936
1041970	н/д	н/д	447020	447039	CTTTACCGCCTAACAGGCAG	123	937
1042002	н/д	н/д	447979	447998	GATCCCCAACCCCCAGGCAA	94	938
1042034	н/д	н/д	448606	448625	TTTTACTACCTCCACCACCT	61	939
1042066	н/д	н/д	448836	448855	ACTCAAACTTAAAGTGACCT	66	940
1042098	н/д	н/д	449409	449428	TGGGTATTCTCTATGATGCT	26	941

1042130	н/д	н/д	449713	449732	TCATAGCAAATCTATCTTTA	74	942
1042162	н/д	н/д	450017	450036	GCTTCCTACCAAAGGAGCTG	128	943
1042194	н/д	н/д	450686	450705	GCAGCCAAACCTAAGTTCAG	78	944
1042226	н/д	н/д	451252	451271	AAGAAGTTCTCAACCTTCTT	91	945
1042258	н/д	н/д	451699	451718	GAAAGCCTTTCATTATTTCC	29	946
1042290	н/д	н/д	452046	452065	TAGTTCCAAACATGTCAGCC	29	947
1042322	н/д	н/д	452353	452372	GACAAATATACTTACAAGTG	17	948
1042354	н/д	н/д	452664	452683	CCCCCAAACCCATTTTCTTT	121	949
1042386	н/д	н/д	453191	453210	TTGGATTTTATACACATTCA	45	950
1042418	н/д	н/д	454294	454313	GCTATAAATCAAAGACATCT	61	951
1042450	н/д	н/д	455117	455136	TGCTTACAATAATTAAGAAG	75	952
1042482	н/д	н/д	455402	455421	TTGTGACCCCAAAGCACTGT	100	953
1042514	н/д	н/д	456708	456727	GCTATTATCATACAGGACAG	20	954

Таблица 14

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO

994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040083	902	921	435621	435640	GATTTTAGTCTGATAAACGG	32	955
1040115	2852	2871	437571	437590	CGACGGCGAACTGTATCACG	120	956
1040147	3386	3405	457639	457658	TAGACCGGCCTTCAATGCAA	41	957
1040179	4050	4069	458303	458322	ATCTATACAATTAAAAGTTG	116	958
1040211	4534	4553	458787	458806	GAACAGTATTTTTAAATGCT	13	959
1040243	4817	4836	459070	459089	GAACTGATTCTCAGACATCA	15	960
1040275	5323	5342	459576	459595	ACCAAACATTAAATCTCGAT	36	961
1040307	5636	5655	459889	459908	GTTTATAAAAATCATTAGTC	76	962
1040339	6064	6083	460317	460336	GCTCCAAACCATGTGTGTTT	23	963
1040371	6493	6512	460746	460765	GCCTCCTTCCTCTCCACACT	54	964
1040403	7244	7263	461497	461516	TTCCACTTTAAAAGATCTGA	34	965
1040435	7696	7715	461949	461968	GGATTTTATGATTACTAGGA	9	966
1040467	8151	8170	462404	462423	GGCCTCCACGCCACTTAAAA	144	967
1040499	8432	8451	462685	462704	TGCTACAAGAAAAGATCCTA	63	968
1040531	8722	8741	462975	462994	ATAACCATACAAATCTGATC	61	969
1040563	9124	9143	463377	463396	TTACATTGAAATCATGTTTT	48	970

1040595	9467	9486	463720	463739	TGTATAGATACTACCTATTG	53	971
1040627	9996	10015	464249	464268	GGTCACCACAAATACTGACA	29	972
1040659	10269	10288	464522	464541	TGTCACAATAAAAGCTCTTA	47	973
1040691	10563	10582	464816	464835	ACTGGTATACAGACAATTTA	80	974
1040723	н/д	н/д	19256	19275	CCCAGCAAAGCCATCCAGTG	80	975
1040755	н/д	н/д	33606	33625	TTGATTACAATTTAAATTCA	90	976
1040787	н/д	н/д	54456	54475	AAGGGAATATTTTACTTTAT	13	977
1040819	н/д	н/д	78391	78410	CTATTATTATTTTACTGGCA	7	978
1040851	н/д	н/д	97882	97901	TTTTATAGCCACTAACCAAC	96	979
1040883	н/д	н/д	125349	125368	AACATATTTCATTATAATTC	100	980
1040915	н/д	н/д	154957	154976	ACCCAGCATTTTTAACATTA	63	981
1040947	н/д	н/д	180483	180502	CTTTCATTTATTTAGTGAAA	116	982
1040979	н/д	н/д	200076	200095	TTCCTTACTTTTTAGGATAC	119	983
1041011	н/д	н/д	218138	218157	GATTTATTTTAAAGTACTCT	83	984
1041043	н/д	н/д	241942	241961	GATTCCAAAACCAGACTTGT	143	985
1041075	н/д	н/д	263175	263194	CCATATATAGATTACAAAGC	39	986
1041107	н/д	н/д	281181	281200	TCTTTTAACCCTAAGACTGT	67	987

1041139	н/д	н/д	296440	296459	TGACAGTATTTTTAAAGACT	2	988
1041171	н/д	н/д	326617	326636	ACTGGCAAACCCAAAAGCTA	103	989
1041203	н/д	н/д	349644	349663	ACTGTTAAAACCCATCCAAC	63	990
1041235	н/д	н/д	374559	374578	ATGCAGTTCTAAAAGAAAGC	66	991
1041267	н/д	н/д	397171	397190	AGGCCCAAACCTCTAATCAA	123	992
1041299	н/д	н/д	429792	429811	AAGATTCAAATATATCTTAA	130	993
1041331	н/д	н/д	437924	437943	GGACCTGAAGTCCAGCAGCG	60	994
1041363	н/д	н/д	438401	438420	ACTCCCTCCACCTCCTGACC	101	995
1041395	н/д	н/д	438956	438975	GCCTGACTTTCATATGCAAA	45	996
1041427	н/д	н/д	439210	439229	GCCTGTGGAAATTAAGAGCG	101	997
1041459	н/д	н/д	439912	439931	TGCAAGCCCCCATATCCAGT	45	998
1041491	н/д	н/д	440261	440280	TTAAGGATTCTAAGTACCAT	20	999
1041523	н/д	н/д	440821	440840	TCATTAATTTTGCAAAGTTT	19	1000
1041555	н/д	н/д	441445	441464	TTTTGCTTATTAAGCTCAAC	49	1001
1041587	н/д	н/д	441743	441762	AACGAACACAAAAACCCACA	105	1002
1041619	н/д	н/д	442289	442308	AGCCCCTTAAAAATCATCCC	116	1003
1041651	н/д	н/д	442826	442845	AAGCAGCTAACCTACTTCCT	53	1004

1041683	н/д	н/д	443220	443239	GTTCATACTCAGAAATACAG	33	1005
1041715	н/д	н/д	443625	443644	CACTGAATATTAAGCAGCCA	76	1006
1041747	н/д	н/д	444024	444043	TGTGTATTACCAACAACTGC	69	1007
1041779	н/д	н/д	444458	444477	ACATGACATCATAAATTCAT	38	1008
1041811	н/д	н/д	445353	445372	AATCATGTTCACGCAAAGCC	41	1009
1041843	н/д	н/д	445675	445694	AATGAATTCTCTCATAAGCT	69	1010
1041875	н/д	н/д	445943	445962	CTATATCTAAACACTATGCA	79	1011
1041907	н/д	н/д	446164	446183	CATCCATCCCCCTAAATCGA	100	1012
1041939	н/д	н/д	446731	446750	TCATCCAGTAAATATATCCT	21	1013
1041971	н/д	н/д	447021	447040	GCTTTACCGCCTAACAGGCA	92	1014
1042003	н/д	н/д	447994	448013	CCTCTTTATACCAGGGATCC	83	1015
1042035	н/д	н/д	448607	448626	TTTTTACTACCTCCACCACC	93	1016
1042067	н/д	н/д	448839	448858	GCAACTCAAACTTAAAGTGA	46	1017
1042099	н/д	н/д	449410	449429	ATGGGTATTCTCTATGATGC	22	1018
1042131	н/д	н/д	449715	449734	ATTCATAGCAAATCTATCTT	102	1019
1042163	н/д	н/д	450018	450037	TGCTTCCTACCAAAGGAGCT	129	1020
1042195	н/д	н/д	450687	450706	AGCAGCCAAACCTAAGTTCA	61	1021

1042227	н/д	н/д	451307	451326	ACCCTCTATTAAAAATACTA	113	1022
1042259	н/д	н/д	451702	451721	TTTGAAAGCCTTTCATTATT	85	1023
1042291	н/д	н/д	452049	452068	CCTTAGTTCCAAACATGTCA	42	1024
1042323	н/д	н/д	452358	452377	ACATAGACAAATATACTTAC	31	1025
1042355	н/д	н/д	452665	452684	GCCCCCAAACCCATTTTCTT	113	1026
1042387	н/д	н/д	453354	453373	ATGCACCACCACCACCACGC	79	1027
1042419	н/д	н/д	454295	454314	TGCTATAAATCAAAGACATC	93	1028
1042451	н/д	н/д	455129	455148	TTACAAAGACTATGCTTACA	68	1029
1042483	н/д	н/д	455404	455423	AGTTGTGACCCCAAAGCACT	94	1030
1042515	н/д	н/д	456709	456728	TGCTATTATCATACAGGACA	21	1031

Таблица 15

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040084	909	928	435628	435647	TGGCTCTGATTTTAGTCTGA	34	1032
1040116	2895	2914	457148	457167	TACTCTACCAAAACTTCAAC	75	1033

1040148	3387	3406	457640	457659	TTAGACCGGCCTTCAATGCA	39	1034
1040180	4134	4153	458387	458406	GCAGAAATGAAATCCCGCAT	31	1035
1040212	4586	4605	458839	458858	TGAGATACAGTACTTGTTGA	12	1036
1040244	4866	4885	459119	459138	TTCTCCATCCCTTTTCTCTC	25	1037
1040276	5325	5344	459578	459597	GTACCAAACATTAAATCTCG	43	1038
1040308	5638	5657	459891	459910	CGGTTTATAAAAATCATTAG	80	1039
1040340	6065	6084	460318	460337	TGCTCCAAACCATGTGTGTT	42	1040
1040372	6500	6519	460753	460772	TGAATCTGCCTCCTTCCTCT	29	1041
1040404	7245	7264	461498	461517	TTTCCACTTTAAAAGATCTG	51	1042
1040436	7699	7718	461952	461971	AGTGGATTTTATGATTACTA	9	1043
1040468	8176	8195	462429	462448	GGTTAAAAACAAATGTGGAA	132	1044
1040500	8481	8500	462734	462753	GCTTCTCAAATCAGGTGTAC	11	1045
1040532	8726	8745	462979	462998	GGCCATAACCATACAAATCT	74	1046
1040564	9177	9196	463430	463449	GGCCTCTTTATATTAAATAA	135	1047
1040596	9510	9529	463763	463782	TCAGATAAGAAAAGTTATGG	54	1048
1040628	9997	10016	464250	464269	AGGTCACCACAAATACTGAC	36	1049
1040660	10275	10294	464528	464547	TTCTCCTGTCACAATAAAAG	93	1050

1040692	10565	10584	464818	464837	GTACTGGTATACAGACAATT	95	1051
1040724	н/д	н/д	20058	20077	GTCCTCAAAACCTATGGAGC	127	1052
1040756	н/д	н/д	34396	34415	TGGCTTAACCAGGGAGATGT	13	1053
1040788	н/д	н/д	56211	56230	ACTGATAATTTTTAGACATA	41	1054
1040820	н/д	н/д	79273	79292	ACCTCAATCATTTACTCTCT	22	1055
1040852	н/д	н/д	99200	99219	ACTCCTAAAATTTATTGAGG	124	1056
1040884	н/д	н/д	127408	127427	CCCTGAATAGTCTATGCCAT	37	1057
1040916	н/д	н/д	155491	155510	TTCCTTAAAATATGTTGGCA	43	1058
1040948	н/д	н/д	181346	181365	GGAAACAACCAAAAACTGCT	32	1059
1040980	н/д	н/д	202475	202494	TGACACAATATTTACTGTGT	99	1060
1041012	н/д	н/д	218314	218333	TCTCAGTTTCAAAATAGGAC	32	1061
1041044	н/д	н/д	241960	241979	CCTCAAAAAGAATCTGCAGA	102	1062
1041076	н/д	н/д	263468	263487	TCGGTTACTATTTACCTTTC	60	1063
1041108	н/д	н/д	281316	281335	GGACCCTAAATTTAAACAGC	2	1064
1041140	н/д	н/д	296918	296937	TGGAAATTTCAAAAAGCTAA	32	1065
1041172	н/д	н/д	327619	327638	AACAACAAATAATTACCTAT	114	1066
1041204	н/д	н/д	350026	350045	AAGGAAAATCAAACATTGCT	7	1067

1041236	н/д	н/д	375439	375458	AGGTCTAGTATTTATCTTCT	1	1068
1041268	н/д	н/д	398360	398379	GAAACATTATTTTACTTTTC	65	1069
1041300	н/д	н/д	430468	430487	TCCTAAAAATACATCTTAAA	102	1070
1041332	н/д	н/д	437957	437976	CTGGTAAGAAAAAGTGCCGA	120	1071
1041364	н/д	н/д	438416	438435	GCCACATTTCCCCTCACTCC	23	1072
1041396	н/д	н/д	438957	438976	AGCCTGACTTTCATATGCAA	56	1073
1041428	н/д	н/д	439250	439269	GTAATCGATCTAAGAACCTG	21	1074
1041460	н/д	н/д	439916	439935	TTTGTGCAAGCCCCCATATC	103	1075
1041492	н/д	н/д	440277	440296	TGTTCACAAAAATGTGTTAA	71	1076
1041524	н/д	н/д	440828	440847	CATTTAATCATTAATTTTGC	63	1077
1041556	н/д	н/д	441446	441465	ATTTTGCTTATTAAGCTCAA	38	1078
1041588	н/д	н/д	441811	441830	CCAATGATCCCATCACTGCA	103	1079
1041620	н/д	н/д	442290	442309	CAGCCCCTTAAAAATCATCC	105	1080
1041652	н/д	н/д	442846	442865	TGCCAGTTCCTGCATTTTCC	8	1081
1041684	н/д	н/д	443222	443241	CAGTTCATACTCAGAAATAC	50	1082
1041716	н/д	н/д	443626	443645	GCACTGAATATTAAGCAGCC	93	1083
1041748	н/д	н/д	444025	444044	GTGTGTATTACCAACAACTG	16	1084

1041780	н/д	н/д	444459	444478	TACATGACATCATAAATTCA	56	1085
1041812	н/д	н/д	445359	445378	ACACTGAATCATGTTCACGC	7	1086
1041844	н/д	н/д	445679	445698	GAGCAATGAATTCTCTCATA	27	1087
1041876	н/д	н/д	445945	445964	TACTATATCTAAACACTATG	115	1088
1041908	н/д	н/д	446169	446188	TCCTCCATCCATCCCCCTAA	75	1089
1041940	н/д	н/д	446740	446759	CCCATTTTTTCATCCAGTAA	12	1090
1041972	н/д	н/д	447022	447041	GGCTTTACCGCCTAACAGGC	107	1091
1042004	н/д	н/д	447996	448015	CTCCTCTTTATACCAGGGAT	85	1092
1042036	н/д	н/д	448608	448627	TTTTTTACTACCTCCACCAC	105	1093
1042068	н/д	н/д	448842	448861	TGGGCAACTCAAACTTAAAG	57	1094
1042100	н/д	н/д	449424	449443	AATTTAAAACCCATATGGGT	115	1095
1042132	н/д	н/д	449743	449762	CACACATCTCAAATAGGTAC	54	1096
1042164	н/д	н/д	450034	450053	GCCTAAATTCTGCCTTTGCT	35	1097
1042196	н/д	н/д	450690	450709	GTGAGCAGCCAAACCTAAGT	45	1098
1042228	н/д	н/д	451308	451327	AACCCTCTATTAAAAATACT	111	1099
1042260	н/д	н/д	451730	451749	CTAAAGACTTCATAATGTTA	58	1100
1042292	н/д	н/д	452051	452070	AGCCTTAGTTCCAAACATGT	107	1101

1042324	н/д	н/д	452368	452387	GTGCATATATACATAGACAA	8	1102
1042356	н/д	н/д	452666	452685	GGCCCCCAAACCCATTTTCT	114	1103
1042388	н/д	н/д	453520	453539	AATATTTAAAATATTGTTGG	120	1104
1042420	н/д	н/д	454296	454315	CTGCTATAAATCAAAGACAT	74	1105
1042452	н/д	н/д	455135	455154	TAGACTTTACAAAGACTATG	46	1106
1042484	н/д	н/д	455425	455444	CTGGTGAGCCCCATTCTTTT	39	1107
1042516	н/д	н/д	456710	456729	CTGCTATTATCATACAGGAC	18	1108

Таблица 16

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040085	964	983	435683	435702	GTTGGATTTCATTTTTCGCC	21	1109
1040117	2896	2915	457149	457168	ATACTCTACCAAAACTTCAA	90	1110
1040149	3411	3430	457664	457683	CCACGCTGCCTCTACTTGCC	49	1111
1040181	4135	4154	458388	458407	AGCAGAAATGAAATCCCGCA	33	1112
1040213	4588	4607	458841	458860	AGTGAGATACAGTACTTGTT	11	1113

1040245	4889	4908	459142	459161	ACTGGACAAAAATGAGTATT	39	1114
1040277	5326	5345	459579	459598	TGTACCAAACATTAAATCTC	53	1115
1040309	5639	5658	459892	459911	ACGGTTTATAAAAATCATTA	71	1116
1040341	6066	6085	460319	460338	TTGCTCCAAACCATGTGTGT	37	1117
1040373	6641	6660	460894	460913	CCACACTTCCCGTCCAGGCT	19	1118
1040405	7293	7312	461546	461565	CCAACATAGAAAATTATCCT	27	1119
1040437	7702	7721	461955	461974	AAGAGTGGATTTTATGATTA	26	1120
1040469	8177	8196	462430	462449	GGGTTAAAAACAAATGTGGA	67	1121
1040501	8482	8501	462735	462754	AGCTTCTCAAATCAGGTGTA	14	1122
1040533	8732	8751	462985	463004	CTTCCAGGCCATAACCATAC	23	1123
1040565	9179	9198	463432	463451	CTGGCCTCTTTATATTAAAT	83	1124
1040597	9518	9537	463771	463790	GAGTCCTTTCAGATAAGAAA	18	1125
1040629	10046	10065	464299	464318	CTCTGGAGCCAGGACTCCAC	111	1126
1040661	10289	10308	464542	464561	CATATGGAAAAAAGTTCTCC	69	1127
1040693	10566	10585	464819	464838	TGTACTGGTATACAGACAAT	79	1128
1040725	н/д	н/д	21690	21709	CCAATAAAAGCCACAACTTG	101	1129
1040757	н/д	н/д	34751	34770	AAGGTGTATATTTATATGTT	9	1130

1040789	н/д	н/д	56964	56983	GCTCAAATTCAAAAGATGAA	44	1131
1040821	н/д	н/д	79281	79300	TCAGTAAAACCTCAATCATT	51	1132
1040853	н/д	н/д	100126	100145	TGGAATATTCTTTATTTTGG	68	1133
1040885	н/д	н/д	127831	127850	TTACTCTTTCAAATGCAAAA	124	1134
1040917	н/д	н/д	157778	157797	AGGTTCTATATTTAGAACAC	143	1135
1040949	н/д	н/д	181515	181534	CTCACAATTCAAAAGTTGTG	93	1136
1040981	н/д	н/д	203086	203105	TTAGTCAAACATATCAACCT	52	1137
1041013	н/д	н/д	218395	218414	GGCTGCAAACTATTCAAGTA	99	1138
1041045	н/д	н/д	242013	242032	TCATTATTAGATTACCAAGA	36	1139
1041077	н/д	н/д	263601	263620	CAGTAATTTCAAAAGGGCCA	139	1140
1041109	н/д	н/д	281523	281542	TGGATGCTATTTTATGTAGA	3	1141
1041141	н/д	н/д	304301	304320	GACCACAAAACCCAACTTAC	41	1142
1041173	н/д	н/д	329293	329312	TCAACAAATCAAATACTGAT	94	1143
1041205	н/д	н/д	350846	350865	TGCTGCATATTTTATATTTA	21	1144
1041237	н/д	н/д	375452	375471	AGTGTATTAGATTAGGTCTA	3	1145
1041269	н/д	н/д	399227	399246	CTCCTTAAACCCCATTTTAT	79	1146
1041301	н/д	н/д	430469	430488	CTCCTAAAAATACATCTTAA	129	1147

1041333	н/д	н/д	437958	437977	CCTGGTAAGAAAAAGTGCCG	126	1148
1041365	н/д	н/д	438420	438439	GTTTGCCACATTTCCCCTCA	20	1149
1041397	н/д	н/д	438974	438993	CAGAGCTAATTCCTAGGAGC	35	1150
1041429	н/д	н/д	439254	439273	GCATGTAATCGATCTAAGAA	16	1151
1041461	н/д	н/д	439954	439973	TTCAGGGCTAAAAGCTCTCG	113	1152
1041493	н/д	н/д	440278	440297	CTGTTCACAAAAATGTGTTA	54	1153
1041525	н/д	н/д	440829	440848	TCATTTAATCATTAATTTTG	109	1154
1041557	н/д	н/д	441447	441466	GATTTTGCTTATTAAGCTCA	23	1155
1041589	н/д	н/д	441816	441835	GTGAGCCAATGATCCCATCA	68	1156
1041621	н/д	н/д	442291	442310	TCAGCCCCTTAAAAATCATC	127	1157
1041653	н/д	н/д	442874	442893	GGATATGTTCAGACTCAGAT	7	1158
1041685	н/д	н/д	443223	443242	CCAGTTCATACTCAGAAATA	61	1159
1041717	н/д	н/д	443628	443647	TGGCACTGAATATTAAGCAG	52	1160
1041749	н/д	н/д	444026	444045	AGTGTGTATTACCAACAACT	13	1161
1041781	н/д	н/д	444482	444501	CTGTATAATAATGTAATGCT	6	1162
1041813	н/д	н/д	445369	445388	TCTATTTAAAACACTGAATC	88	1163
1041845	н/д	н/д	445681	445700	GGGAGCAATGAATTCTCTCA	111	1164

1041877	н/д	н/д	445946	445965	CTACTATATCTAAACACTAT	121	1165
1041909	н/д	н/д	446170	446189	TTCCTCCATCCATCCCCCTA	108	1166
1041941	н/д	н/д	446742	446761	AGCCCATTTTTTCATCCAGT	7	1167
1041973	н/д	н/д	447025	447044	TGTGGCTTTACCGCCTAACA	106	1168
1042005	н/д	н/д	447997	448016	TCTCCTCTTTATACCAGGGA	47	1169
1042037	н/д	н/д	448611	448630	TATTTTTTTACTACCTCCAC	72	1170
1042069	н/д	н/д	448882	448901	AGTGACCACACTATCCGATG	28	1171
1042101	н/д	н/д	449428	449447	CTTGAATTTAAAACCCATAT	83	1172
1042133	н/д	н/д	449745	449764	TGCACACATCTCAAATAGGT	40	1173
1042165	н/д	н/д	450037	450056	TTTGCCTAAATTCTGCCTTT	68	1174
1042197	н/д	н/д	450727	450746	CTCACCAACCTCATCTCTCG	98	1175
1042229	н/д	н/д	451449	451468	ACAACTAACTATATATTGTT	97	1176
1042261	н/д	н/д	451738	451757	GTTTCCCTCTAAAGACTTCA	17	1177
1042293	н/д	н/д	452058	452077	GACCAGAAGCCTTAGTTCCA	26	1178
1042325	н/д	н/д	452384	452403	ACACAGAAACATATATGTGC	87	1179
1042357	н/д	н/д	452669	452688	ATTGGCCCCCAAACCCATTT	83	1180
1042389	н/д	н/д	453547	453566	TCTGAATGAATATTGGCTAT	21	1181

1042421	н/д	н/д	454309	454328	GATGAGAATTAAACTGCTAT	66	1182
1042453	н/д	н/д	455147	455166	GAGTCATACATATAGACTTT	132	1183
1042485	н/д	н/д	455452	455471	TCAGGATACACCAAGGGAGG	82	1184
1042517	н/д	н/д	456712	456731	AACTGCTATTATCATACAGG	57	1185

Таблица 17

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040086	1112	1131	435831	435850	CCCGGCCACCAGGGTTGCCC	110	1186
1040118	2897	2916	457150	457169	GATACTCTACCAAAACTTCA	64	1187
1040150	3412	3431	457665	457684	CCCACGCTGCCTCTACTTGC	56	1188
1040182	4147	4166	458400	458419	GCACTAGTAAAAAGCAGAAA	72	1189
1040214	4594	4613	458847	458866	GTTTAAAGTGAGATACAGTA	15	1190
1040246	4923	4942	459176	459195	AGGTTCTTTAAAAGTTCATC	12	1191
1040278	5330	5349	459583	459602	GGTTTGTACCAAACATTAAA	106	1192
1040310	5652	5671	45990	45992	TACACCCCAGAAAACG	124	1193

			5	4	GTTT		
1040342	6069	6088	460322	460341	CTATTGCTCCAAACCATGTG	39	1194
1040374	6678	6697	460931	460950	ACTGGCCAACACGCTCAGAA	102	1195
1040406	7294	7313	461547	461566	ACCAACATAGAAAATTATCC	30	1196
1040438	7722	7741	461975	461994	AGTAAAGATCAAACTGTGCA	14	1197
1040470	8178	8197	462431	462450	TGGGTTAAAAACAAATGTGG	81	1198
1040502	8484	8503	462737	462756	TCAGCTTCTCAAATCAGGTG	13	1199
1040534	8740	8759	462993	463012	TAGTAATTCTTCCAGGCCAT	23	1200
1040566	9181	9200	463434	463453	TTCTGGCCTCTTTATATTAA	30	1201
1040598	9521	9540	463774	463793	CTTGAGTCCTTTCAGATAAG	28	1202
1040630	10087	10106	464340	464359	TCTGATATTAAAACATCCAG	34	1203
1040662	10290	10309	464543	464562	GCATATGGAAAAAAGTTCTC	24	1204
1040694	10583	10602	464836	464855	TACTGAAACAATAAACTTGT	102	1205
1040726	н/д	н/д	22134	22153	TCTTCCTCCTTTTATATCTG	30	1206
1040758	н/д	н/д	34802	34821	GGATTAAAAATTATGACCTC	57	1207
1040790	н/д	н/д	59689	59708	GGAGCAGTTCCTTAACTATC	20	1208
1040822	н/д	н/д	79548	79567	CCCCTTACCCAAACCCTTGG	124	1209
1040854	н/д	н/д	10258	10260	AGAGATAATTTTTAATG	34	1210

			3	2	CAG		
1040886	н/д	н/д	129211	129230	CCATTAAACATTTATTTTGC	11	1211
1040918	н/д	н/д	158178	158197	TCTATATTCCCTTAACCGTA	32	1212
1040950	н/д	н/д	182959	182978	CATTTTCAACCTTATGATAT	42	1213
1040982	н/д	н/д	203492	203511	CAGACATTCCTTTAATATGC	17	1214
1041014	н/д	н/д	218412	218431	TAGAACTTTTAAAGCAAGGC	52	1215
1041046	н/д	н/д	242061	242080	AGTCAAATAGTCTATCAGTA	11	1216
1041078	н/д	н/д	263847	263866	ACATGATTTTAAAAGTCTTA	73	1217
1041110	н/д	н/д	281874	281893	TCCCCACACCCTTAAACTGC	115	1218
1041142	н/д	н/д	310242	310261	TACACATAAATTTATATCTG	78	1219
1041174	н/д	н/д	329490	329509	TGGTTCTATATTTATGTACC	25	1220
1041206	н/д	н/д	353449	353468	TTGTCTAAACCTGTTTGAGG	6	1221
1041238	н/д	н/д	375665	375684	GCTACCAAAATACAGAACTT	66	1222
1041270	н/д	н/д	399709	399728	GCACCATTTTAAAAATGGCT	123	1223
1041302	н/д	н/д	430826	430845	TCATCTAAACCTAATACGGC	99	1224
1041334	н/д	н/д	437968	437987	TCTGTCTTTTCCTGGTAAGA	11	1225
1041366	н/д	н/д	438425	438444	CTGTTGTTTGCCACATTTCC	9	1226
1041398	н/д	н/д	43897	43899	CCAGAGCTAATTCCTAG	4	1227

			5	4	GAG		
1041430	н/д	н/д	439288	439307	TTGGGCAGTGAAAGAAATGG	74	1228
1041462	н/д	н/д	439989	440008	ACCTACAGTGACATCTCATA	63	1229
1041494	н/д	н/д	440279	440298	TCTGTTCACAAAAATGTGTT	94	1230
1041526	н/д	н/д	440834	440853	CTCTTTCATTTAATCATTAA	47	1231
1041558	н/д	н/д	441464	441483	TCCCCAATCAAATTTGTGAT	62	1232
1041590	н/д	н/д	441897	441916	GTAGTGGTACACACCCATAG	77	1233
1041622	н/д	н/д	442320	442339	GGCATCTTTCCACAGTCTTA	43	1234
1041654	н/д	н/д	442947	442966	CCGAGCCATCTAAGTTGAAG	30	1235
1041686	н/д	н/д	443225	443244	ATCCAGTTCATACTCAGAAA	29	1236
1041718	н/д	н/д	443659	443678	CACCCACGCCAGGACAGTCG	128	1237
1041750	н/д	н/д	444049	444068	TTCCAGCACCAGAACAGACA	116	1238
1041782	н/д	н/д	444483	444502	TCTGTATAATAATGTAATGC	11	1239
1041814	н/д	н/д	445371	445390	GTTCTATTTAAAACACTGAA	25	1240
1041846	н/д	н/д	445703	445722	CATACAAATTTCGCCTGTTG	55	1241
1041878	н/д	н/д	445947	445966	ACTACTATATCTAAACACTA	109	1242
1041910	н/д	н/д	446176	446195	TACCCCTTCCTCCATCCATC	88	1243
1041942	н/д	н/д	44675	44676	CTCAATATAGCCCATTT	47	1244

			0	9	TTT		
1041974	н/д	н/д	447063	447082	GACCTCCCCCAGGGAGAGGA	75	1245
1042006	н/д	н/д	447998	448017	TTCTCCTCTTTATACCAGGG	12	1246
1042038	н/д	н/д	448613	448632	ACTATTTTTTTACTACCTCC	54	1247
1042070	н/д	н/д	448885	448904	ACCAGTGACCACACTATCCG	45	1248
1042102	н/д	н/д	449429	449448	CCTTGAATTTAAAACCCATA	42	1249
1042134	н/д	н/д	449762	449781	GAAAGTTAAAATCTTGTTGC	57	1250
1042166	н/д	н/д	450040	450059	CTTTTTGCCTAAATTCTGCC	70	1251
1042198	н/д	н/д	450728	450747	TCTCACCAACCTCATCTCTC	77	1252
1042230	н/д	н/д	451450	451469	AACAACTAACTATATATTGT	112	1253
1042262	н/д	н/д	451767	451786	AGTGCAAAAGTCAGGATACA	12	1254
1042294	н/д	н/д	452064	452083	TCAGAAGACCAGAAGCCTTA	62	1255
1042326	н/д	н/д	452397	452416	ACATTTACATCACACACAGA	104	1256
1042358	н/д	н/д	452685	452704	GGATTTTATCCCAGTCATTG	57	1257
1042390	н/д	н/д	453577	453596	GAGGAATGAAAATGGTAGAT	25	1258
1042422	н/д	н/д	454311	454330	CAGATGAGAATTAAACTGCT	62	1259
1042454	н/д	н/д	455148	455167	AGAGTCATACATATAGACTT	129	1260
1042486	н/д	н/д	45545	45547	ATGGAGTTCAGGATACA	54	1261

			9	8	CCA		
1042518	н/д	н/д	456740	456759	GGTCTTAGATTTTATGAGCT	16	1262

Таблица 18

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040087	1115	1134	435834	435853	GGCCCCGGCCACCAGGGTTG	104	1263
1040119	2898	2917	457151	457170	GGATACTCTACCAAAACTTC	20	1264
1040151	3423	3442	457676	457695	GTTTCCTTTCCCCCACGCTG	23	1265
1040183	4148	4167	458401	458420	TGCACTAGTAAAAAGCAGAA	99	1266
1040215	4609	4628	458862	458881	TTTTTTCCCCAAAGAGTTTA	37	1267
1040247	4924	4943	459177	459196	AAGGTTCTTTAAAAGTTCAT	20	1268
1040279	5332	5351	459585	459604	TGGGTTTGTACCAAACATTA	59	1269
1040311	5676	5695	459929	459948	CTAAACCTATTCAAATGTTT	90	1270
1040343	6078	6097	460331	460350	ATGATGTTCCTATTGCTCCA	11	1271
1040375	6750	6769	461003	461022	TCTTCCTATTTGAAGAGAAA	64	1272
1040407	7311	7330	461564	461583	GGGAAAACGAAAAGTTGACC	29	1273

1040439	7724	7743	461977	461996	TCAGTAAAGATCAAACTGTG	103	1274
1040471	8180	8199	462433	462452	TCTGGGTTAAAAACAAATGT	69	1275
1040503	8486	8505	462739	462758	CTTCAGCTTCTCAAATCAGG	26	1276
1040535	8767	8786	463020	463039	ATAGGTATAGTTTAAGAGCC	22	1277
1040567	9195	9214	463448	463467	ATGCTCCGTATTTATTCTGG	9	1278
1040599	9523	9542	463776	463795	GACTTGAGTCCTTTCAGATA	32	1279
1040631	10088	10107	464341	464360	ATCTGATATTAAAACATCCA	33	1280
1040663	10327	10346	464580	464599	TACAATATTTTACACTGGAA	11	1281
1040695	10609	10628	464862	464881	GCACTGTTATTTTATTAGTA	41	1282
1040727	н/д	н/д	22675	22694	CTGTGGTTTTAAAGGCTGTA	4	1283
1040759	н/д	н/д	34869	34888	GGTTTTAAAAACATCCTCCT	41	1284
1040791	н/д	н/д	63051	63070	TTTTAGCACCTTTAAACTCT	85	1285
1040823	н/д	н/д	79759	79778	CTCTCATTTTAAAGTTTTCT	44	1286
1040855	н/д	н/д	103256	103275	ATCTTTATTCAAAAATGCAA	88	1287
1040887	н/д	н/д	132848	132867	TTCATGTTTTAAAGCTGAGA	11	1288
1040919	н/д	н/д	158451	158470	CTCACAATTCAAAATTATTC	44	1289
1040951	н/д	н/д	182994	183013	AACCTTAGAAATGTACATTT	29	1290

1040983	н/д	н/д	204258	204277	CTAGCAATTCAAAACAATAT	45	1291
1041015	н/д	н/д	219043	219062	CTTCTCCTTCCTTAATAGAT	65	1292
1041047	н/д	н/д	243398	243417	TCTCAAGGCCCTTAATTGCC	67	1293
1041079	н/д	н/д	264140	264159	ACTTTTAAATCCCCCTAAAG	105	1294
1041111	н/д	н/д	281939	281958	CTCACATTTCTTTATACACA	2	1295
1041143	н/д	н/д	311352	311371	GTGAGATTTTAAAGACATTC	1	1296
1041175	н/д	н/д	330016	330035	GATGCCAAACTATTATCTCA	7	1297
1041207	н/д	н/д	354249	354268	AGACAATTTTAAAAGCTTCC	8	1298
1041239	н/д	н/д	375816	375835	TCTCTTAACCAAAGAATCTG	132	1299
1041271	н/д	н/д	400962	400981	ATGCTGTTCCTTTATAACGG	16	1300
1041303	н/д	н/д	431185	431204	AATTTCTAAATTTAGCCCAG	55	1301
1041335	н/д	н/д	437990	438009	TCCCCTCACTCCAACGGCAT	80	1302
1041367	н/д	н/д	438448	438467	CTCCCATGAAACCACAATAA	142	1303
1041399	н/д	н/д	439002	439021	CTGACTTTTATATGCAAACC	25	1304
1041431	н/д	н/д	439344	439363	CTCGATAGCCAGGAAAGCTC	64	1305
1041463	н/д	н/д	439996	440015	ACTGTAAACCTACAGTGACA	130	1306
1041495	н/д	н/д	440280	440299	CTCTGTTCACAAAAATGTGT	95	1307

1041527	н/д	н/д	440836	440855	TTCTCTTTCATTTAATCATT	16	1308
1041559	н/д	н/д	441465	441484	TTCCCCAATCAAATTTGTGA	83	1309
1041591	н/д	н/д	442071	442090	GAGATTATCTCCTATGAAGA	50	1310
1041623	н/д	н/д	442374	442393	AGCATTTTTCTCCTACATTG	14	1311
1041655	н/д	н/д	442950	442969	GGCCCGAGCCATCTAAGTTG	129	1312
1041687	н/д	н/д	443226	443245	AATCCAGTTCATACTCAGAA	47	1313
1041719	н/д	н/д	443664	443683	ACTCACACCCACGCCAGGAC	109	1314
1041751	н/д	н/д	444094	444113	CCACAAACAAAAATGTGGTT	79	1315
1041783	н/д	н/д	444487	444506	CTGTTCTGTATAATAATGTA	48	1316
1041815	н/д	н/д	445372	445391	TGTTCTATTTAAAACACTGA	62	1317
1041847	н/д	н/д	445705	445724	GACATACAAATTTCGCCTGT	22	1318
1041879	н/д	н/д	445948	445967	AACTACTATATCTAAACACT	95	1319
1041911	н/д	н/д	446181	446200	CTGCCTACCCCTTCCTCCAT	80	1320
1041943	н/д	н/д	446755	446774	GACAGCTCAATATAGCCCAT	28	1321
1041975	н/д	н/д	447085	447104	AGCCAGAACTAAAGTGGGCT	74	1322
1042007	н/д	н/д	448000	448019	CCTTCTCCTCTTTATACCAG	35	1323
1042039	н/д	н/д	448615	448634	ATACTATTTTTTTACTACCT	65	1324

1042071	н/д	н/д	448888	448907	GACACCAGTGACCACACTAT	46	1325
1042103	н/д	н/д	449430	449449	TCCTTGAATTTAAAACCCAT	55	1326
1042135	н/д	н/д	449763	449782	TGAAAGTTAAAATCTTGTTG	75	1327
1042167	н/д	н/д	450041	450060	TCTTTTTGCCTAAATTCTGC	43	1328
1042199	н/д	н/д	450731	450750	TCCTCTCACCAACCTCATCT	77	1329
1042231	н/д	н/д	451490	451509	CTTTTAGAAACTAACTCTGG	107	1330
1042263	н/д	н/д	451782	451801	GTACTATAATTGATTAGTGC	50	1331
1042295	н/д	н/д	452071	452090	GTGACATTCAGAAGACCAGA	15	1332
1042327	н/д	н/д	452400	452419	ACTACATTTACATCACACAC	83	1333
1042359	н/д	н/д	452688	452707	TTAGGATTTTATCCCAGTCA	28	1334
1042391	н/д	н/д	453658	453677	GCATTATAGAAAATACTAAA	85	1335
1042423	н/д	н/д	454312	454331	GCAGATGAGAATTAAACTGC	100	1336
1042455	н/д	н/д	455154	455173	TCATATAGAGTCATACATAT	45	1337
1042487	н/д	н/д	455532	455551	TGAACATTCCAAAGTGGAGC	44	1338
1042519	н/д	н/д	456742	456761	GCGGTCTTAGATTTTATGAG	24	1339

Таблица 19

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040088	1144	1163	435863	435882	CCCTGCCGGCCCATGCCTCC	159	1340
1040120	2908	2927	457161	457180	CACAAAAAAAGGATACTCTA	104	1341
1040152	3453	3472	457706	457725	ATCTGGATACAAATGATAAG	50	1342
1040184	4176	4195	458429	458448	GTCCACCACAACACCCTGGT	78	1343
1040216	4671	4690	458924	458943	CAGAGCTGAAATGTAGTTAC	12	1344
1040248	4926	4945	459179	459198	GCAAGGTTCTTTAAAAGTTC	11	1345
1040280	5347	5366	459600	459619	ATGAAATACCCTTTCTGGGT	124	1346
1040312	5684	5703	459937	459956	TAGCTATTCTAAACCTATTC	140	1347
1040344	6080	6099	460333	460352	TGATGATGTTCCTATTGCTC	15	1348
1040376	6870	6889	461123	461142	GAAGAATTTCTACCCCTGTC	39	1349
1040408	7336	7355	461589	461608	ATCCCAAACTAAACTGGGTG	105	1350
1040440	7732	7751	461985	462004	AACATATTTCAGTAAAGATC	13	1351
1040472	8194	8213	462447	462466	TCTATTTCAGAAATTCTGGG	11	1352
1040504	8505	8524	46275	46277	TGCTTCAAAATTTTGTTTT	40	1353

			8	7	C		
1040536	8815	8834	463068	463087	TTCCCCTCCCTCAGACGAGG	109	1354
1040568	9206	9225	463459	463478	ATTCTGAGAAGATGCTCCGT	35	1355
1040600	9525	9544	463778	463797	AAGACTTGAGTCCTTTCAGA	26	1356
1040632	10089	10108	464342	464361	GATCTGATATTAAAACATCC	20	1357
1040664	10329	10348	464582	464601	AGTACAATATTTTACACTGG	14	1358
1040696	н/д	н/д	5825	5844	GTCAAGTTTTAAAATGTGAC	68	1359
1040728	н/д	н/д	22774	22793	ACTGAAACAATTTATCTAAG	83	1360
1040760	н/д	н/д	36098	36117	ACAAAAATAATTTAAGCCAC	106	1361
1040792	н/д	н/д	63073	63092	TACTATCACCTTTAAACTTT	71	1362
1040824	н/д	н/д	80953	80972	ACCGCCAAAACCAACCAGGG	65	1363
1040856	н/д	н/д	103405	103424	CTAATCTATCAAATAAAGGA	105	1364
1040888	н/д	н/д	133117	133136	GAGAGGTTTCATTATGTAAA	5	1365
1040920	н/д	н/д	158507	158526	GCACTTAGACAATGCTGCAG	106	1366
1040952	н/д	н/д	183278	183297	GGTAAGTTATTTTAAAACTT	76	1367
1040984	н/д	н/д	205648	205667	AGTTTTACGATATATGAATC	81	1368
1041016	н/д	н/д	219199	219218	TACCATTATTTTTAGCTTTT	18	1369
1041048	н/д	н/д	24346	24347	CAGTTTATTCTTTACCCAA	10	1370

			0	9	A		
1041080	н/д	н/д	264569	264588	CCCACATTTTAAAGATGCAG	46	1371
1041112	н/д	н/д	282392	282411	TCCAGAAACCTTTATTATTG	1	1372
1041144	н/д	н/д	311667	311686	AACAGGTTACAAATACGGTT	1	1373
1041176	н/д	н/д	330322	330341	ATTCTGTTTTAAATTCCTTT	1	1374
1041208	н/д	н/д	354293	354312	ATGCAATTTCAAAAGCTGGC	10	1375
1041240	н/д	н/д	376063	376082	GTGGATACTTTTTAAAACTC	2	1376
1041272	н/д	н/д	401167	401186	GTCGCAAACCTTTATGGAGT	6	1377
1041304	н/д	н/д	431998	432017	CAAATCCAAATTTATTCTTC	76	1378
1041336	н/д	н/д	437997	438016	CATCTAATCCCCTCACTCCA	92	1379
1041368	н/д	н/д	438450	438469	GCCTCCCATGAAACCACAAT	122	1380
1041400	н/д	н/д	439003	439022	CCTGACTTTTATATGCAAAC	11	1381
1041432	н/д	н/д	439351	439370	AAGTACGCTCGATAGCCAGG	22	1382
1041464	н/д	н/д	439999	440018	AAGACTGTAAACCTACAGTG	101	1383
1041496	н/д	н/д	440281	440300	CCTCTGTTCACAAAAATGTG	121	1384
1041528	н/д	н/д	440838	440857	ATTTCTCTTTCATTTAATCA	33	1385
1041560	н/д	н/д	441466	441485	CTTCCCCAATCAAATTTGTG	87	1386
1041592	н/д	н/д	44207	44209	AGAGATTATCTCCTATGA	70	1387

			2	1	AG		
1041624	н/д	н/д	442397	442416	AGGGATAGTGACAAACACGG	8	1388
1041656	н/д	н/д	442952	442971	AGGGCCCGAGCCATCTAAGT	122	1389
1041688	н/д	н/д	443233	443252	CCCCTCAAATCCAGTTCATA	111	1390
1041720	н/д	н/д	443705	443724	CATCATGATAACAACTGCTG	47	1391
1041752	н/д	н/д	444095	444114	CCCACAAACAAAAATGTGGT	100	1392
1041784	н/д	н/д	444575	444594	GAGTAAAATGATCAGTGGGT	15	1393
1041816	н/д	н/д	445373	445392	GTGTTCTATTTAAAACACTG	107	1394
1041848	н/д	н/д	445706	445725	AGACATACAAATTTCGCCTG	45	1395
1041880	н/д	н/д	445954	445973	GTCAATAACTACTATATCTA	54	1396
1041912	н/д	н/д	446182	446201	TCTGCCTACCCCTTCCTCCA	61	1397
1041944	н/д	н/д	446788	446807	CCACAGATAACCAAAGCACG	37	1398
1041976	н/д	н/д	447087	447106	CCAGCCAGAACTAAAGTGGG	75	1399
1042008	н/д	н/д	448004	448023	GGCCCCTTCTCCTCTTTATA	118	1400
1042040	н/д	н/д	448617	448636	TGATACTATTTTTTTACTAC	97	1401
1042072	н/д	н/д	448922	448941	GAGACAGAACATACACGCAA	35	1402
1042104	н/д	н/д	449432	449451	ATTCCTTGAATTTAAAACCC	51	1403
1042136	н/д	н/д	44976	44978	GTGAAAGTTAAAATCTTG	47	1404

			4	3	TT		
1042168	н/д	н/д	450045	450064	TGTTTCTTTTTGCCTAAATT	13	1405
1042200	н/д	н/д	450734	450753	TTTTCCTCTCACCAACCTCA	67	1406
1042232	н/д	н/д	451491	451510	ACTTTTAGAAACTAACTCTG	71	1407
1042264	н/д	н/д	451796	451815	GCCCTTTATAACAGGTACTA	44	1408
1042296	н/д	н/д	452072	452091	TGTGACATTCAGAAGACCAG	27	1409
1042328	н/д	н/д	452405	452424	TCAAAACTACATTTACATCA	118	1410
1042360	н/д	н/д	452691	452710	GGTTTAGGATTTTATCCCAG	25	1411
1042392	н/д	н/д	453659	453678	TGCATTATAGAAAATACTAA	121	1412
1042424	н/д	н/д	454313	454332	GGCAGATGAGAATTAAACTG	38	1413
1042456	н/д	н/д	455163	455182	CAGGGCTTCTCATATAGAGT	31	1414
1042488	н/д	н/д	455538	455557	GGCACTTGAACATTCCAAAG	10	1415
1042520	н/д	н/д	456757	456776	GCTCACAAGCCCAGCGCGGT	90	1416

Таблица 20

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGC	3	138

					AC		
1040089	1170	1189	435889	435908	TGTTGTAAACCAAGCTCCAC	56	1417
1040121	2915	2934	457168	457187	GTCCAAACACAAAAAAAGGA	90	1418
1040153	3475	3494	457728	457747	TATTTTAGCCTACAGTACAG	70	1419
1040185	4179	4198	458432	458451	CCTGTCCACCACAACACCCT	80	1420
1040217	4683	4702	458936	458955	TCAGCAATTCTGCAGAGCTG	103	1421
1040249	4953	4972	459206	459225	AAGTTATAAACTCAATATGT	38	1422
1040281	5348	5367	459601	459620	TATGAAATACCCTTTCTGGG	106	1423
1040313	5686	5705	459939	459958	TCTAGCTATTCTAAACCTAT	80	1424
1040345	6092	6111	460345	460364	CCACAAAAATTATGATGATG	45	1425
1040377	6871	6890	461124	461143	CGAAGAATTTCTACCCCTGT	47	1426
1040409	7338	7357	461591	461610	TCATCCCAAACTAAACTGGG	87	1427
1040441	7734	7753	461987	462006	GCAACATATTTCAGTAAAGA	13	1428
1040473	8203	8222	462456	462475	CTTAAATTCTCTATTTCAGA	30	1429
1040505	8506	8525	462759	462778	GTGCTTCAAAATTTTGTTTT	27	1430
1040537	8821	8840	463074	463093	ACCGAGTTCCCCTCCCTCAG	106	1431
1040569	9217	9236	463470	463489	ACAGGAATACTATTCTGAGA	38	1432
1040601	9550	9569	46380	46382	GAAGCCTCCAATGTATC	17	1433

			3	2	TGC		
1040633	10134	10153	464387	464406	GGTGTCTGTTTTCCCTTGGC	14	1434
1040665	10330	10349	464583	464602	AAGTACAATATTTTACACTG	20	1435
1040697	н/д	н/д	6321	6340	GGCCATAAAATTGTAAACTG	44	1436
1040729	н/д	н/д	23146	23165	AACATCTAAATTTATAATGA	113	1437
1040761	н/д	н/д	36881	36900	AGGTGGTTACAAACATAAAT	35	1438
1040793	н/д	н/д	63098	63117	AGCTAAAAACCCAACATGGG	81	1439
1040825	н/д	н/д	81039	81058	GACAGTTATTTTTAAGAGGC	7	1440
1040857	н/д	н/д	103451	103470	TTGGACTTTTAAATGTAAGT	83	1441
1040889	н/д	н/д	135046	135065	TGTGTCTAAATTTATGGTAG	13	1442
1040921	н/д	н/д	160360	160379	GTTGAATTTCAAAAATCAAA	59	1443
1040953	н/д	н/д	184290	184309	CAGGAAAAAATACAGGGTGT	19	1444
1040985	н/д	н/д	206209	206228	ACCTAAAAAAATATAGATCC	142	1445
1041017	н/д	н/д	223097	223116	CTAATTAATCCTTAAATTGC	109	1446
1041049	н/д	н/д	244961	244980	TTTCAATATATTTACACACT	63	1447
1041081	н/д	н/д	266459	266478	CTCACACAAATTTACATTCT	89	1448
1041113	н/д	н/д	284256	284275	ACCTAAAAAATACATCTTTA	94	1449
1041145	н/д	н/д	31334	31336	CTGAAGATTCCTTAATAT	1	1450

			4	3	CT		
1041177	н/д	н/д	331091	331110	CTAATGTTTTAAAACTCTTG	35	1451
1041209	н/д	н/д	355246	355265	TTCCAATTTTAAAAAACCTG	44	1452
1041241	н/д	н/д	376190	376209	CTGTCAAAAATATAATACCT	81	1453
1041273	н/д	н/д	401168	401187	TGTCGCAAACCTTTATGGAG	33	1454
1041305	н/д	н/д	432296	432315	AAGTCCTTTCAAAGCCAAGT	38	1455
1041337	н/д	н/д	437999	438018	AGCATCTAATCCCCTCACTC	42	1456
1041369	н/д	н/д	438464	438483	AACCCGTTTACCCTGCCTCC	77	1457
1041401	н/д	н/д	439004	439023	GCCTGACTTTTATATGCAAA	13	1458
1041433	н/д	н/д	439362	439381	ACACTTGTAGAAAGTACGCT	8	1459
1041465	н/д	н/д	440005	440024	CTTCCAAAGACTGTAAACCT	65	1460
1041497	н/д	н/д	440282	440301	GCCTCTGTTCACAAAAATGT	99	1461
1041529	н/д	н/д	440844	440863	AAGCCAATTTCTCTTTCATT	57	1462
1041561	н/д	н/д	441471	441490	CACAACTTCCCCAATCAAAT	70	1463
1041593	н/д	н/д	442076	442095	CTCAAGAGATTATCTCCTAT	30	1464
1041625	н/д	н/д	442399	442418	ACAGGGATAGTGACAAACAC	24	1465
1041657	н/д	н/д	442969	442988	CTGTGAATCACTTTCTCAGG	73	1466
1041689	н/д	н/д	44323	44325	ACCCCTCAAATCCAGTTC	129	1467

			4	3	AT		
1041721	н/д	н/д	443723	443742	GTAGACAGCCAGTAAGTACA	62	1468
1041753	н/д	н/д	444096	444115	ACCCACAAACAAAAATGTGG	132	1469
1041785	н/д	н/д	444648	444667	CGCCAATGTGAAAAGGCGAC		1470
1041817	н/д	н/д	445374	445393	AGTGTTCTATTTAAAACACT	131	1471
1041849	н/д	н/д	445708	445727	CCAGACATACAAATTTCGCC	40	1472
1041881	н/д	н/д	445955	445974	AGTCAATAACTACTATATCT	46	1473
1041913	н/д	н/д	446221	446240	CCAGCAAGCCCATGTGCTCA	109	1474
1041945	н/д	н/д	446792	446811	AGTACCACAGATAACCAAAG	52	1475
1041977	н/д	н/д	447180	447199	CTGTATGGAAAAACATTGCA	29	1476
1042009	н/д	н/д	448133	448152	ATGATGATCATTATGTAGAG	24	1477
1042041	н/д	н/д	448619	448638	AATGATACTATTTTTTTACT	77	1478
1042073	н/д	н/д	448923	448942	GGAGACAGAACATACACGCA	44	1479
1042105	н/д	н/д	449439	449458	TCTGTGAATTCCTTGAATTT	41	1480
1042137	н/д	н/д	449765	449784	GGTGAAAGTTAAAATCTTGT	60	1481
1042169	н/д	н/д	450072	450091	TCTTTAATCACTTCAAAGGC	54	1482
1042201	н/д	н/д	450754	450773	GGCTTTCCCAATAAACCTGC	37	1483
1042233	н/д	н/д	45149	45151	GTACTTTTAGAAACTAA	47	1484

			3	2	CTC		
1042265	н/д	н/д	451798	451817	AAGCCCTTTATAACAGGTAC	38	1485
1042297	н/д	н/д	452094	452113	GCCCAACACCAGGCAGAGGT	82	1486
1042329	н/д	н/д	452407	452426	TTTCAAAACTACATTTACAT	117	1487
1042361	н/д	н/д	452759	452778	TTGTAAATTTTACGAATAGT	63	1488
1042393	н/д	н/д	453673	453692	ACCATCAACAGATCTGCATT	62	1489
1042425	н/д	н/д	454359	454378	GCCTAGCCCCAAACAGGAAA	117	1490
1042457	н/д	н/д	455172	455191	AGGATGCACCAGGGCTTCTC	79	1491
1042489	н/д	н/д	455557	455576	GGGCCTGTTTTCTCCTGAAG	116	1492
1042521	н/д	н/д	456758	456777	GGCTCACAAGCCCAGCGCGG	132	1493

Таблица 21

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040090	1171	1190	435890	435909	CTGTTGTAAACCAAGCTCCA	64	1494
1040122	2927	2946	457180	457199	ATGACCAGCCCTGTCCAAAC	73	1495

1040154	3482	3501	457735	457754	ACTGTGTTATTTTAGCCTAC	11	1496
1040186	4224	4243	458477	458496	CCCAACCCCCCTTACCCCCAT	82	1497
1040218	4709	4728	458962	458981	CATTGAAACTTTCAATATCT	43	1498
1040250	4967	4986	459220	459239	CAGGAATATCACACAAGTTA	17	1499
1040282	5349	5368	459602	459621	CTATGAAATACCCTTTCTGG	79	1500
1040314	5687	5706	459940	459959	TTCTAGCTATTCTAAACCTA	75	1501
1040346	6094	6113	460347	460366	AACCACAAAAATTATGATGA	59	1502
1040378	6872	6891	461125	461144	CCGAAGAATTTCTACCCCTG	31	1503
1040410	7339	7358	461592	461611	ATCATCCCAAACTAAACTGG	71	1504
1040442	7739	7758	461992	462011	TTTTGGCAACATATTTCAGT	16	1505
1040474	8207	8226	462460	462479	TGTTCTTAAATTCTCTATTT	18	1506
1040506	8508	8527	462761	462780	GAGTGCTTCAAAATTTTGTT	20	1507
1040538	8843	8862	463096	463115	CAGTATTCTCAAATCGCAGA	58	1508
1040570	9219	9238	463472	463491	GGACAGGAATACTATTCTGA	45	1509
1040602	9554	9573	463807	463826	GGGTGAAGCCTCCAATGTAT	29	1510
1040634	10151	10170	464404	464423	CCCTCAACCCAAGTTCTGGT	78	1511
1040666	10332	10351	464585	464604	GCAAGTACAATATTTTACAC	13	1512

1040698	н/д	н/д	6643	6662	CACTGAAAAATATATGTTCA	28	1513
1040730	н/д	н/д	23318	23337	CACTATAAAAACATCTAACA	98	1514
1040762	н/д	н/д	38292	38311	TTCAACAATATTTATGCCCA	5	1515
1040794	н/д	н/д	63099	63118	CAGCTAAAAACCCAACATGG	109	1516
1040826	н/д	н/д	81067	81086	AGTTATATATTTTAGCTGAA	58	1517
1040858	н/д	н/д	103630	103649	GCTATATTTTAAAAAGGATC	89	1518
1040890	н/д	н/д	137052	137071	CTTTCATTTCAAACTTACTG	59	1519
1040922	н/д	н/д	161567	161586	ACTTTCTTTTAAATTCTAAC	69	1520
1040954	н/д	н/д	184602	184621	GATGGTAATTTTTAGAGGTG	4	1521
1040986	н/д	н/д	206522	206541	TCTTTCTATATTTATCTATA	51	1522
1041018	н/д	н/д	223242	223261	GTTTACAAAATATTTGCACA	37	1523
1041050	н/д	н/д	245286	245305	TCTATCAAACCTAATCTATC	53	1524
1041082	н/д	н/д	267260	267279	AAGGAATTTCTTTACACCAT	27	1525
1041114	н/д	н/д	284274	284293	GCACTTCGAATTTATACCAC	2	1526
1041146	н/д	н/д	314135	314154	AACATAAAAAATATACCTAA	109	1527
1041178	н/д	н/д	331394	331413	GCTGTTAAAATATGCTTTCC	2	1528
1041210	н/д	н/д	356766	356785	GGGCACTACCCTTATCTTAA	38	1529

1041242	н/д	н/д	376191	376210	CCTGTCAAAAATATAATACC	89	1530
1041274	н/д	н/д	402544	402563	CCTTTAAAAATATGCCTTTT	46	1531
1041306	н/д	н/д	432451	432470	CCAATAAAACCCCACAGGGT	109	1532
1041338	н/д	н/д	438003	438022	CTTTAGCATCTAATCCCCTC	59	1533
1041370	н/д	н/д	438465	438484	AAACCCGTTTACCCTGCCTC	76	1534
1041402	н/д	н/д	439005	439024	GGCCTGACTTTTATATGCAA	117	1535
1041434	н/д	н/д	439383	439402	GTTTTCAAATCCTAGATGGA	26	1536
1041466	н/д	н/д	440010	440029	GGGCCCTTCCAAAGACTGTA	124	1537
1041498	н/д	н/д	440298	440317	ACCTCTTTTCACACCTGCCT	22	1538
1041530	н/д	н/д	440851	440870	CACAGGGAAGCCAATTTCTC	76	1539
1041562	н/д	н/д	441483	441502	CATCTCTTCTTCCACAACTT	52	1540
1041594	н/д	н/д	442078	442097	CTCTCAAGAGATTATCTCCT	104	1541
1041626	н/д	н/д	442489	442508	CTTTCCTCCCACAGCACCTA	49	1542
1041658	н/д	н/д	442983	443002	GATTTATTTTTCAGCTGTGA	6	1543
1041690	н/д	н/д	443237	443256	TGCACCCCTCAAATCCAGTT	99	1544
1041722	н/д	н/д	443729	443748	CCATCGGTAGACAGCCAGTA	39	1545
1041754	н/д	н/д	444105	444124	GGTACAAAGACCCACAAACA	51	1546

1041786	н/д	н/д	444737	444756	AACATAATATTCAGTGCTAA	40	1547
1041818	н/д	н/д	445375	445394	GAGTGTTCTATTTAAAACAC	82	1548
1041850	н/д	н/д	445710	445729	TCCCAGACATACAAATTTCG	90	1549
1041882	н/д	н/д	445956	445975	TAGTCAATAACTACTATATC	148	1550
1041914	н/д	н/д	446222	446241	GCCAGCAAGCCCATGTGCTC	121	1551
1041946	н/д	н/д	446793	446812	CAGTACCACAGATAACCAAA	30	1552
1041978	н/д	н/д	447541	447560	GCTCAGTTAAAATCTGAAAG	38	1553
1042010	н/д	н/д	448228	448247	GTGGGCTCAAGATATCTTCC	113	1554
1042042	н/д	н/д	448621	448640	AGAATGATACTATTTTTTTA	92	1555
1042074	н/д	н/д	448934	448953	GCCTCCCACCAGGAGACAGA	115	1556
1042106	н/д	н/д	449466	449485	GATGTCATCTTCAACTGGAA	28	1557
1042138	н/д	н/д	449771	449790	TTCTTTGGTGAAAGTTAAAA	91	1558
1042170	н/д	н/д	450076	450095	TTCTTCTTTAATCACTTCAA	35	1559
1042202	н/д	н/д	450757	450776	TCTGGCTTTCCCAATAAACC	62	1560
1042234	н/д	н/д	451505	451524	AACAACAATCATGTACTTTT	36	1561
1042266	н/д	н/д	451800	451819	ACAAGCCCTTTATAACAGGT	16	1562
1042298	н/д	н/д	452096	452115	TTGCCCAACACCAGGCAGAG	104	1563

1042330	н/д	н/д	452408	452427	GTTTCAAAACTACATTTACA	100	1564
1042362	н/д	н/д	452769	452788	TCTTCCAATTTTGTAAATTT	35	1565
1042394	н/д	н/д	453674	453693	CACCATCAACAGATCTGCAT	88	1566
1042426	н/д	н/д	454361	454380	AGGCCTAGCCCCAAACAGGA	145	1567
1042458	н/д	н/д	455185	455204	CAGATCTTAAAAAAGGATGC	59	1568
1042490	н/д	н/д	455600	455619	ATCAGGAAAAGATGATGGCC	111	1569
1042522	н/д	н/д	456802	456821	AGAGCACCCACTTAGCTTTC	98	1570

Таблица 22

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040091	1181	1200	435900	435919	AACCTATTCCCTGTTGTAAA	23	1571
1040123	2969	2988	457222	457241	ACGGCAAATCAAAGAGCTGG	130	1572
1040155	3517	3536	457770	457789	ACAGAAACCTAAAATTAAGA	116	1573
1040187	4227	4246	458480	458499	ACCCCCAACCCCCCTTACCC	102	1574
1040219	4720	4739	45897	45899	CCTTTAAACCACATT	69	1575

			3	2	GAAAC		
1040251	4968	4987	459221	459240	GCAGGAATATCACACAAGTT	14	1576
1040283	5351	5370	459604	459623	AACTATGAAATACCCTTTCT	130	1577
1040315	5696	5715	459949	459968	AAGGAACTATTCTAGCTATT	43	1578
1040347	6097	6116	460350	460369	TAGAACCACAAAAATTATGA	65	1579
1040379	6873	6892	461126	461145	ACCGAAGAATTTCTACCCCT	37	1580
1040411	7351	7370	461604	461623	AACAGAAATCAAATCATCCC	58	1581
1040443	7751	7770	462004	462023	AACAAAAATAAATTTTGGCA	103	1582
1040475	8210	8229	462463	462482	ATGTGTTCTTAAATTCTCTA	9	1583
1040507	8523	8542	462776	462795	TGTACTCCTCAAAGTGAGTG	126	1584
1040539	8844	8863	463097	463116	ACAGTATTCTCAAATCGCAG	67	1585
1040571	9251	9270	463504	463523	CTGTCCAGTTTCCACTGTCC	31	1586
1040603	9584	9603	463837	463856	CAGCAAACAAACTAAAGGGA	29	1587
1040635	10152	10171	464405	464424	GCCCTCAACCCAAGTTCTGG	129	1588
1040667	10375	10394	464628	464647	TATGAATTCTTCCATTTTTT	92	1589
1040699	н/д	н/д	7015	7034	AACATTATTCAAAGAAATGT	108	1590
1040731	н/д	н/д	24365	24384	AGGCAGAACATTTAACATCG	29	1591
1040763	н/д	н/д	38732	38751	TCTGTGTTTATTTAG	3	1592

					GTTTC		
1040795	н/д	н/д	64787	64806	ACTGCATTTCAAAAC CTACA	25	1593
1040827	н/д	н/д	81310	81329	TTGAAGTTTTAAAGT ACATG	87	1594
1040859	н/д	н/д	10546 2	10548 1	ATGTTTAAAATATGC ATGCC	152	1595
1040891	н/д	н/д	13727 0	13728 9	TTTCTCAGAATATAA CTGTA	44	1596
1040923	н/д	н/д	16277 3	16279 2	GTGTAATTTCAAAAT AGGGT	10	1597
1040955	н/д	н/д	18562 2	18564 1	AGCTTTCAAATTTAT CCACT	9	1598
1040987	н/д	н/д	20722 2	20724 1	ACTTAGCCAATTTAA CTGCA	26	1599
1041019	н/д	н/д	22436 7	22438 6	TCTTTAAAACTATTA GTCAC	81	1600
1041051	н/д	н/д	24529 0	24530 9	CTAATCTATCAAACC TAATC	142	1601
1041083	н/д	н/д	26730 1	26732 0	TCAGTTAAAATACCT GATGA	94	1602
1041115	н/д	н/д	28450 6	28452 5	GGTTAATATTTTTAT GGTAT	1	1603
1041147	н/д	н/д	31444 3	31446 2	GTTATAATTTAAAAA GTGTT	100	1604
1041179	н/д	н/д	33263 1	33265 0	CCGTTTTATTTTTAA ACTCG	9	1605
1041211	н/д	н/д	35679 1	35681 0	GCTTCATTTTAAAAG ATTGT	7	1606
1041243	н/д	н/д	37622 6	37624 5	CCACATAAAATATCG AATCA	40	1607
1041275	н/д	н/д	40758 9	40760 8	CAGGGCTGTATTTAA TTCTG	14	1608
1041307	н/д	н/д	43320	43322	GTTCTCAATCCTTAA	55	1609

			8	7	TGATT		
1041339	н/д	н/д	438044	438063	GACATATTTTAAAACATGGA	13	1610
1041371	н/д	н/д	438475	438494	AACCAATCCTAAACCCGTTT	62	1611
1041403	н/д	н/д	439006	439025	AGGCCTGACTTTTATATGCA	137	1612
1041435	н/д	н/д	439384	439403	TGTTTTCAAATCCTAGATGG	43	1613
1041467	н/д	н/д	440042	440061	TTTTAAATAAGATCTTTGGG	62	1614
1041499	н/д	н/д	440299	440318	AACCTCTTTTCACACCTGCC	26	1615
1041531	н/д	н/д	440909	440928	AGTAGAGAGATTTAGTGATC	16	1616
1041563	н/д	н/д	441492	441511	GGAGAAAACCATCTCTTCTT	76	1617
1041595	н/д	н/д	442096	442115	GCATTAAAAAACGGAACCCT	103	1618
1041627	н/д	н/д	442494	442513	TTCCCCTTTCCTCCCACAGC	99	1619
1041659	н/д	н/д	442984	443003	TGATTTATTTTTCAGCTGTG	5	1620
1041691	н/д	н/д	443239	443258	AATGCACCCCTCAAATCCAG	109	1621
1041723	н/д	н/д	443762	443781	AGTCAACCAAAAAATAGTAG	40	1622
1041755	н/д	н/д	444110	444129	AGAGAGGTACAAAGACCCAC	52	1623
1041787	н/д	н/д	444740	444759	AACAACATAATATTCAGTGC	27	1624
1041819	н/д	н/д	445394	445413	TGAGTGTAAGAATCTCTGTG	119	1625
1041851	н/д	н/д	44571	44573	ACACTATCCCAGACA	57	1626

			6	5	TACAA		
1041883	н/д	н/д	445961	445980	CCACTTAGTCAATAACTACT	34	1627
1041915	н/д	н/д	446223	446242	TGCCAGCAAGCCCATGTGCT	98	1628
1041947	н/д	н/д	446796	446815	GAGCAGTACCACAGATAACC	22	1629
1041979	н/д	н/д	447542	447561	TGCTCAGTTAAAATCTGAAA	49	1630
1042011	н/д	н/д	448333	448352	CTCTAGTTTCCATAGCTTCC	42	1631
1042043	н/д	н/д	448635	448654	TTCCAAATACACCTAGAATG	68	1632
1042075	н/д	н/д	448937	448956	CTTGCCTCCCACCAGGAGAC	100	1633
1042107	н/д	н/д	449467	449486	TGATGTCATCTTCAACTGGA	27	1634
1042139	н/д	н/д	449783	449802	GGTTTTTTTCCCTTCTTTGG	8	1635
1042171	н/д	н/д	450078	450097	GATTCTTCTTTAATCACTTC	31	1636
1042203	н/д	н/д	450777	450796	CTCATCATCTTCTCAATTTC	86	1637
1042235	н/д	н/д	451509	451528	CACAAACAACAATCATGTAC	47	1638
1042267	н/д	н/д	451802	451821	CTACAAGCCCTTTATAACAG	26	1639
1042299	н/д	н/д	452101	452120	TATTCTTGCCCAACACCAGG	80	1640
1042331	н/д	н/д	452409	452428	GGTTTCAAAACTACATTTAC	58	1641
1042363	н/д	н/д	452840	452859	TCTCAGGTACAAACTTTACA	26	1642
1042395	н/д	н/д	45367	45369	TTCACCATCAACAGA	80	1643

			6	5	TCTGC		
1042427	н/д	н/д	454375	454394	AGACAGTTTCAAGAAGGCCT	111	1644
1042459	н/д	н/д	455186	455205	TCAGATCTTAAAAAAGGATG	102	1645
1042491	н/д	н/д	456123	456142	AAGATAGTAAAAAGGCCAGG	135	1646
1042523	н/д	н/д	456821	456840	ATCGAACCCCAGTAATGACA	38	1647

Таблица 23

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040092	1188	1207	435907	435926	TTGTGTAAACCTATTCCCTG	17	1648
1040124	2971	2990	457224	457243	ACACGGCAAATCAAAGAGCT	93	1649
1040156	3526	3545	457779	457798	AAGGTTAGAACAGAAACCTA	94	1650
1040188	4228	4247	458481	458500	CACCCCCAACCCCCCTTACC	112	1651
1040220	4721	4740	458974	458993	CCCTTTAAACCACATTGAAA	59	1652
1040252	5005	5024	459258	459277	CCCCAAACCTTTCCCACAAT	53	1653
1040284	5387	5406	459640	459659	ATGATATTTCGGATCTCTGG	11	1654
1040316	5699	5718	459952	45997	GTCAAGGAACTATTCTA	22	1655

				1	GCT		
1040348	6113	6132	460366	460385	ATTCCTATACCTGAAATAGA	51	1656
1040380	6874	6893	461127	461146	CACCGAAGAATTTCTACCCC	54	1657
1040412	7385	7404	461638	461657	CTCACAATTCCAAGTTAGAA	23	1658
1040444	7827	7846	462080	462099	AGTAGTCACAGATGTTAAAG	16	1659
1040476	8211	8230	462464	462483	GATGTGTTCTTAAATTCTCT	14	1660
1040508	8526	8545	462779	462798	ACCTGTACTCCTCAAAGTGA	58	1661
1040540	8845	8864	463098	463117	AACAGTATTCTCAAATCGCA	73	1662
1040572	9267	9286	463520	463539	CTTAATATCCCCACAGCTGT	108	1663
1040604	9597	9616	463850	463869	TTGGCCATCCAGACAGCAAA	96	1664
1040636	10153	10172	464406	464425	TGCCCTCAACCCAAGTTCTG	82	1665
1040668	10376	10395	464629	464648	ATATGAATTCTTCCATTTTT	91	1666
1040700	н/д	н/д	7886	7905	CGTTATAAAATATATTACTA	97	1667
1040732	н/д	н/д	24555	24574	GCAAGATGAATTTATCCTCC	11	1668
1040764	н/д	н/д	38983	39002	CACAACTTATTTTAATGTCA	13	1669
1040796	н/д	н/д	66238	66257	TGAGTATTTTAAACTCTTCT	138	1670
1040828	н/д	н/д	83133	83152	ATTCCATTATTTTAGAAAGC	50	1671
1040860	н/д	н/д	105795	10581	ACTTGCAAAATTTCAAG	131	1672

				4	TTT		
1040892	н/д	н/д	138729	138748	AGCAAGTTAATTTATGGCCA	101	1673
1040924	н/д	н/д	163155	163174	GATTGAATCATTTACCTCGC	49	1674
1040956	н/д	н/д	185759	185778	ATCTGCTTTCTTTATTCCCT	9	1675
1040988	н/д	н/д	207251	207270	ATCTCTGTTATTTAACACTG	70	1676
1041020	н/д	н/д	224368	224387	TTCTTTAAAACTATTAGTCA	122	1677
1041052	н/д	н/д	245320	245339	GACCTCAAAACCAAATTAGG	119	1678
1041084	н/д	н/д	268039	268058	TCTGAAATTCAAAATCAGTG	122	1679
1041116	н/д	н/д	284543	284562	CCACTGGAAATTTAACATGA	18	1680
1041148	н/д	н/д	315438	315457	TGTATCACCCATTAACTGAC	2	1681
1041180	н/д	н/д	332732	332751	GACTAAAAAATATACATCTC	57	1682
1041212	н/д	н/д	356967	356986	GGTCTATTTCTTTACAGCAC	2	1683
1041244	н/д	н/д	376250	376269	TTCTTCTGTATTTAATTCTT	18	1684
1041276	н/д	н/д	407619	407638	ACTGAGTTTCAAAGCAAAGA	30	1685
1041308	н/д	н/д	433762	433781	ATCCGATTTTAAAACAAACA	64	1686
1041340	н/д	н/д	438045	438064	AGACATATTTTAAAACATGG	29	1687
1041372	н/д	н/д	438476	438495	TAACCAATCCTAAACCCGTT	97	1688
1041404	н/д	н/д	439022	43904	ATTAGCTAATTCCTAGA	60	1689

				1	GGC		
1041436	н/д	н/д	439388	439407	TGAATGTTTTCAAATCCTAG	31	1690
1041468	н/д	н/д	440075	440094	CCATTTATTTTAAAAATCCT	69	1691
1041500	н/д	н/д	440312	440331	CATTTCTAAACAAAACCTCT	95	1692
1041532	н/д	н/д	440910	440929	CAGTAGAGAGATTTAGTGAT	15	1693
1041564	н/д	н/д	441493	441512	TGGAGAAAACCATCTCTTCT	126	1694
1041596	н/д	н/д	442101	442120	GTGAAGCATTAAAAAACGGA	28	1695
1041628	н/д	н/д	442500	442519	CTGGCATTCCCCTTTCCTCC	92	1696
1041660	н/д	н/д	442985	443004	TTGATTTATTTTTCAGCTGT	30	1697
1041692	н/д	н/д	443241	443260	CCAATGCACCCCTCAAATCC	147	1698
1041724	н/д	н/д	443784	443803	CCGATGACTCACAGCTCACA	46	1699
1041756	н/д	н/д	444141	444160	GAGAGCATTTTTCTCCTTTT	25	1700
1041788	н/д	н/д	444741	444760	GAACAACATAATATTCAGTG	10	1701
1041820	н/д	н/д	445425	445444	TCATTAATAAAAACAGTCAA	102	1702
1041852	н/д	н/д	445718	445737	TGACACTATCCCAGACATAC	34	1703
1041884	н/д	н/д	445963	445982	CACCACTTAGTCAATAACTA	38	1704
1041916	н/д	н/д	446261	446280	CCACCCTCCTCCACTCTTTC	138	1705
1041948	н/д	н/д	446798	44681	GGGAGCAGTACCACAGA	34	1706

				7	TAA		
1041980	н/д	н/д	447543	447562	GTGCTCAGTTAAAATCTGAA	29	1707
1042012	н/д	н/д	448335	448354	CCCTCTAGTTTCCATAGCTT	60	1708
1042044	н/д	н/д	448638	448657	CTTTTCCAAATACACCTAGA	46	1709
1042076	н/д	н/д	448955	448974	TTGGTTAAGACCTAGTTTCT	52	1710
1042108	н/д	н/д	449502	449521	TGGATGTGAAACAGAGACGG	17	1711
1042140	н/д	н/д	449787	449806	ATAAGGTTTTTTTCCCTTCT	48	1712
1042172	н/д	н/д	450079	450098	AGATTCTTCTTTAATCACTT	39	1713
1042204	н/д	н/д	450800	450819	GAGATGGTACTTTAGAAGGC	14	1714
1042236	н/д	н/д	451510	451529	ACACAAACAACAATCATGTA	56	1715
1042268	н/д	н/д	451805	451824	TGTCTACAAGCCCTTTATAA	50	1716
1042300	н/д	н/д	452105	452124	TGCTTATTCTTGCCCAACAC	35	1717
1042332	н/д	н/д	452410	452429	TGGTTTCAAAACTACATTTA	105	1718
1042364	н/д	н/д	452899	452918	GGCTATTTTTATAATGTGAA	25	1719
1042396	н/д	н/д	453692	453711	ACAGTAATTAAAAGAATTCA	88	1720
1042428	н/д	н/д	454436	454455	CAGAAGTTAATACTTGAGGA	71	1721
1042460	н/д	н/д	455194	455213	GCAAAATATCAGATCTTAAA	65	1722
1042492	н/д	н/д	456134	45615	GGACAGCAAATAAGATA	48	1723

				3	GTA		
1042524	н/д	н/д	456828	456847	CCAGTCAATCGAACCCCAGT	85	1724

Таблица 24

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	1	138
1040093	1189	1208	435908	435927	TTTGTGTAAACCTATTCCCT	23	1725
1040125	2998	3017	457251	457270	GCAGACATCCCCAACTGAGA	41	1726
1040157	3559	3578	457812	457831	CTCCTGCGACACACCTGCTG	58	1727
1040189	4287	4306	458540	458559	ATTGGTTTTCCTAACACTGC	54	1728
1040221	4722	4741	458975	458994	TCCCTTTAAACCACATTGAA	65	1729
1040253	5006	5025	459259	459278	CCCCCAAACCTTTCCCACAA	61	1730
1040285	5394	5413	459647	459666	CCCACAAATGATATTTCGGA	20	1731
1040317	5719	5738	459972	459991	GGTAATGAAATTCGAGGAAA	12	1732
1040349	6120	6139	460373	460392	TTTTATAATTCCTATACCTG	61	1733
1040381	6876	6895	461129	461148	GGCACCGAAGAATTTCTACC	28	1734

1040413	7386	7405	461639	461658	GCTCACAATTCCAAGTTAGA	17	1735
1040445	7830	7849	462083	462102	CTTAGTAGTCACAGATGTTA	27	1736
1040477	8225	8244	462478	462497	TATATTTATTACTTGATGTG	24	1737
1040509	8541	8560	462794	462813	ATTTTTTAAAACATTACCTG	112	1738
1040541	8869	8888	463122	463141	AGAAGTACTTTCAGCATAGG	12	1739
1040573	9268	9287	463521	463540	GCTTAATATCCCCACAGCTG	120	1740
1040605	9624	9643	463877	463896	TTGGCCACAGAAAAGGAGAC	110	1741
1040637	10159	10178	464412	464431	TGGTAGTGCCCTCAACCCAA	43	1742
1040669	10394	10413	464647	464666	CCACGATTAGAAAATAGAAT	108	1743
1040701	н/д	н/д	8020	8039	TCAAACAAAATATAATGCTT	87	1744
1040733	н/д	н/д	24636	24655	CTACACAAAACCAATCACTT	78	1745
1040765	н/д	н/д	39292	39311	CGCCTTAATTTTTATTATAG	83	1746
1040797	н/д	н/д	66579	66598	CCATTTAGAATATAGCTGTT	25	1747
1040829	н/д	н/д	83570	83589	ATTCTCATCCATTATACTTT	48	1748
1040861	н/д	н/д	106210	106229	TTACCAAAAACCATTTGTGT	21	1749
1040893	н/д	н/д	138831	138850	TCCTTCTTTCAAAGTTCACC	26	1750
1040925	н/д	н/д	163322	163341	CTGCCACTATTTTATGTCTG	59	1751

1040957	н/д	н/д	185775	185794	CCCAGGTTCCCTTATCATCT	19	1752
1040989	н/д	н/д	207430	207449	TTCTGCAAATAATTCCGTCA	23	1753
1041021	н/д	н/д	224375	224394	CCATCATTTCTTTAAAACTA	67	1754
1041053	н/д	н/д	246302	246321	AAGTACATACAAATACATAT	146	1755
1041085	н/д	н/д	268505	268524	CCTATCAAAGCCACAACTTC	117	1756
1041117	н/д	н/д	284846	284865	TTGTATACCATTTATGTTTC	2	1757
1041149	н/д	н/д	315942	315961	CCACTCAAACCTTTCAATGC	20	1758
1041181	н/д	н/д	334092	334111	GAGCTCAAACCCAAGTCTGT	72	1759
1041213	н/д	н/д	357527	357546	ACCCTATTTCCTTAATGTAA	41	1760
1041245	н/д	н/д	377993	378012	CTCCTTCACCCTTAAGGCTA	68	1761
1041277	н/д	н/д	409360	409379	ATCGAGTCCTTTTAAACAAA	19	1762
1041309	н/д	н/д	434288	434307	ACAACTCGCCATTAACACTA	65	1763
1041341	н/д	н/д	438053	438072	AGCTAATAAGACATATTTTA	109	1764
1041373	н/д	н/д	438477	438496	CTAACCAATCCTAAACCCGT	101	1765
1041405	н/д	н/д	439023	439042	GATTAGCTAATTCCTAGAGG	42	1766
1041437	н/д	н/д	439389	439408	TTGAATGTTTTCAAATCCTA	41	1767
1041469	н/д	н/д	440076	440095	GCCATTTATTTTAAAAATCC	10	1768

1041501	н/д	н/д	440313	440332	GCATTTCTAAACAAAACCTC	62	1769
1041533	н/д	н/д	441017	441036	TGAGGAAGCCCTTCCCGGCA	115	1770
1041565	н/д	н/д	441494	441513	TTGGAGAAAACCATCTCTTC	108	1771
1041597	н/д	н/д	442114	442133	GGAAAGTATAAAAGTGAAGC	25	1772
1041629	н/д	н/д	442524	442543	GCACGCAGTAACAATGGACA	31	1773
1041661	н/д	н/д	442987	443006	CTTTGATTTATTTTTCAGCT	11	1774
1041693	н/д	н/д	443288	443307	CCCTTGTTTCTGCATTGGTT	46	1775
1041725	н/д	н/д	443792	443811	TGTTACCACCGATGACTCAC	42	1776
1041757	н/д	н/д	444158	444177	GCACATACAGTTTAAAGGAG	12	1777
1041789	н/д	н/д	444885	444904	GGTCCCTGTTCCTAGGGAGG	143	1778
1041821	н/д	н/д	445439	445458	GCAATGTTTAAAAATCATTA	71	1779
1041853	н/д	н/д	445722	445741	TTCATGACACTATCCCAGAC	46	1780
1041885	н/д	н/д	445968	445987	CCTTTCACCACTTAGTCAAT	33	1781
1041917	н/д	н/д	446266	446285	GCCTCCCACCCTCCTCCACT	101	1782
1041949	н/д	н/д	446814	446833	ATGAAAATAAACTCATGGGA	84	1783
1041981	н/д	н/д	447571	447590	GTCTAAAAGACTTCCTAGCA	78	1784
1042013	н/д	н/д	448352	448371	TCTATTTAAAATAACAACCC	107	1785

1042045	н/д	н/д	448641	448660	TTCCTTTTCCAAATACACCT	59	1786
1042077	н/д	н/д	448969	448988	TAGAAGAGTATCTATTGGTT	32	1787
1042109	н/д	н/д	449541	449560	CATCTCAAAACATGCTGTCA	86	1788
1042141	н/д	н/д	449797	449816	GAGAAGTAAAATAAGGTTTT	62	1789
1042173	н/д	н/д	450080	450099	GAGATTCTTCTTTAATCACT	27	1790
1042205	н/д	н/д	451120	451139	GGAGATTTTACTTAATTTTT	8	1791
1042237	н/д	н/д	451511	451530	TACACAAACAACAATCATGT	54	1792
1042269	н/д	н/д	451817	451836	CTCATTAAGAAATGTCTACA	69	1793
1042301	н/д	н/д	452128	452147	GACTCTCTACCAGAGTTGCG	102	1794
1042333	н/д	н/д	452413	452432	ATTTGGTTTCAAAACTACAT	91	1795
1042365	н/д	н/д	452900	452919	GGGCTATTTTTATAATGTGA	20	1796
1042397	н/д	н/д	453702	453721	GTTCAGACAAACAGTAATTA	18	1797
1042429	н/д	н/д	454481	454500	ACATAATTTGAATCCTAGGA	135	1798
1042461	н/д	н/д	455196	455215	TAGCAAAATATCAGATCTTA	41	1799
1042493	н/д	н/д	456136	456155	CTGGACAGCAAATAAGATAG	35	1800
1042525	н/д	н/д	456836	456855	TGTTAGAACCAGTCAATCGA	116	1801

Таблица 25

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040094	1212	1231	435931	435950	TAGTCCAGCCCTGTGGACAA	47	1802
1040126	2999	3018	457252	457271	TGCAGACATCCCCAACTGAG	57	1803
1040158	3572	3591	457825	457844	CATATGCACCAGTCTCCTGC	65	1804
1040190	4299	4318	458552	458571	TGCAATAACCTGATTGGTTT	39	1805
1040222	4725	4744	458978	458997	TCATCCCTTTAAACCACATT	35	1806
1040254	5007	5026	459260	459279	TCCCCCAAACCTTTCCCACA	94	1807
1040286	5401	5420	459654	459673	TTCAAAACCCACAAATGATA	88	1808
1040318	5721	5740	459974	459993	AGGGTAATGAAATTCGAGGA	10	1809
1040350	6122	6141	460375	460394	TATTTTATAATTCCTATACC	108	1810
1040382	6919	6938	461172	461191	GGACATAGTACAGAGGCACA	8	1811
1040414	7387	7406	461640	461659	GGCTCACAATTCCAAGTTAG	32	1812
1040446	7840	7859	462093	462112	AATAGGTTTCCTTAGTAGTC	22	1813

1040478	8227	8246	462480	462499	TGTATATTTATTACTTGATG	10	1814
1040510	8546	8565	462799	462818	GTGCAATTTTTTAAAACATT	18	1815
1040542	8907	8926	463160	463179	GCAATGGCTTAAGAGTTTAG	9	1816
1040574	9269	9288	463522	463541	TGCTTAATATCCCCACAGCT	91	1817
1040606	9636	9655	463889	463908	AAGGCCTTCAGATTGGCCAC	125	1818
1040638	10161	10180	464414	464433	TCTGGTAGTGCCCTCAACCC	45	1819
1040670	10402	10421	464655	464674	TAGACACACCACGATTAGAA	68	1820
1040702	н/д	н/д	8570	8589	ACTCAATATTTTTAAAACCC	28	1821
1040734	н/д	н/д	25367	25386	GACTGAATTATTTATAGTTG	42	1822
1040766	н/д	н/д	40104	40123	ATGCAATTTTAAATTCATGT	18	1823
1040798	н/д	н/д	66787	66806	GGGAAAATTCCTTAGCATAT	30	1824
1040830	н/д	н/д	83587	83606	GCTGAGTTCCAAAGCAAATT	35	1825
1040862	н/д	н/д	106215	106234	ATGACTTACCAAAAACCATT	105	1826
1040894	н/д	н/д	139215	139234	AGGGCTTAAATTTAACTGAA	28	1827
1040926	н/д	н/д	163369	163388	AACGAAATTCCTTAAGGACA	62	1828
1040958	н/д	н/д	185909	185928	TTGGTTCTATTTTATAATAG	66	1829
1040990	н/д	н/д	207479	207498	AGACTACTATTTTATCACTG	19	1830

1041022	н/д	н/д	225966	225985	TCACTTAAACCCAGGTCAGC	81	1831
1041054	н/д	н/д	247054	247073	TTCCCCAAAATTTAGTTGTG	85	1832
1041086	н/д	н/д	268668	268687	CTTCAACTATTTTATTTGGC	30	1833
1041118	н/д	н/д	284950	284969	AGTAGAATTTAAAAGTAGAA	110	1834
1041150	н/д	н/д	316219	316238	GGATTTCTAATTTAATCTTT	37	1835
1041182	н/д	н/д	334729	334748	TAGTTCTTTCAAACTCCTTT	2	1836
1041214	н/д	н/д	358497	358516	GCTATAATTCAAAATGCTCT	115	1837
1041246	н/д	н/д	380363	380382	GCCTAAACAATTTATTCATT	31	1838
1041278	н/д	н/д	409434	409453	ACCCTTCTATTTTATAAAGC	69	1839
1041310	н/д	н/д	434517	434536	TGCAAGTTTCAAAAGAATTC	133	1840
1041342	н/д	н/д	438074	438093	AAGGCATATACCACTGTACC	61	1841
1041374	н/д	н/д	438478	438497	TCTAACCAATCCTAAACCCG	107	1842
1041406	н/д	н/д	439043	439062	AGAGGTATAGTCTCTCCTAG	29	1843
1041438	н/д	н/д	439430	439449	TGACTATTTTCAACTCAAGC	16	1844
1041470	н/д	н/д	440085	440104	TATTATTATGCCATTTATTT	41	1845
1041502	н/д	н/д	440315	440334	TCGCATTTCTAAACAAAACC	52	1846
1041534	н/д	н/д	441019	441038	TTTGAGGAAGCCCTTCCCGG	119	1847

1041566	н/д	н/д	441497	441516	GTTTTGGAGAAAACCATCTC	69	1848
1041598	н/д	н/д	442146	442165	CTAATAAATTTTTACAAGGG	72	1849
1041630	н/д	н/д	442542	442561	AAGGAGGCTTCCTTTGGTGC	70	1850
1041662	н/д	н/д	442991	443010	AGGCCTTTGATTTATTTTTC	110	1851
1041694	н/д	н/д	443385	443404	GATGGAAGCCAAAGGCTCCC	115	1852
1041726	н/д	н/д	443794	443813	AATGTTACCACCGATGACTC	71	1853
1041758	н/д	н/д	444206	444225	TCTGAGAGAATCAAAACATA	29	1854
1041790	н/д	н/д	445090	445109	CTCACTTGCCTTCCTTTTCT	46	1855
1041822	н/д	н/д	445440	445459	TGCAATGTTTAAAAATCATT	94	1856
1041854	н/д	н/д	445730	445749	AACATTTTTTCATGACACTA	10	1857
1041886	н/д	н/д	445969	445988	TCCTTTCACCACTTAGTCAA	47	1858
1041918	н/д	н/д	446324	446343	TCTGTCTTTCATCTCTGGAT	44	1859
1041950	н/д	н/д	446817	446836	CCAATGAAAATAAACTCATG	98	1860
1041982	н/д	н/д	447576	447595	CCAGAGTCTAAAAGACTTCC	110	1861
1042014	н/д	н/д	448353	448372	TTCTATTTAAAATAACAACC	116	1862
1042046	н/д	н/д	448648	448667	GTATGGGTTCCTTTTCCAAA	7	1863
1042078	н/д	н/д	449026	449045	AGTTTTAATAAAAGTTCAAC	96	1864

1042110	н/д	н/д	449542	449561	CCATCTCAAAACATGCTGTC	78	1865
1042142	н/д	н/д	449830	449849	ATGTACTTTTTCCCCCTTGG	65	1866
1042174	н/д	н/д	450083	450102	TGGGAGATTCTTCTTTAATC	19	1867
1042206	н/д	н/д	451121	451140	TGGAGATTTTACTTAATTTT	33	1868
1042238	н/д	н/д	451518	451537	GATAATATACACAAACAACA	86	1869
1042270	н/д	н/д	451821	451840	TAGACTCATTAAGAAATGTC	91	1870
1042302	н/д	н/д	452129	452148	AGACTCTCTACCAGAGTTGC	100	1871
1042334	н/д	н/д	452424	452443	TGTGTGACACTATTTGGTTT	74	1872
1042366	н/д	н/д	452902	452921	CTGGGCTATTTTTATAATGT	30	1873
1042398	н/д	н/д	453708	453727	AGACATGTTCAGACAAACAG	58	1874
1042430	н/д	н/д	454483	454502	ACACATAATTTGAATCCTAG	110	1875
1042462	н/д	н/д	455198	455217	ACTAGCAAAATATCAGATCT	49	1876
1042494	н/д	н/д	456154	456173	ACTTTTTTTCTTATAGTACT	68	1877
1042526	н/д	н/д	456838	456857	TCTGTTAGAACCAGTCAATC	51	1878

Таблица 26

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040095	1514	1533	436233	436252	TCAGACTGCCCATGTTGGCC	71	1879
1040127	3033	3052	457286	457305	GAGCCGTTCTTCAGGTTCTT	93	1880
1040159	3643	3662	457896	457915	GCCTGGAGCCCTGACCGCTC	60	1881
1040191	4300	4319	458553	458572	ATGCAATAACCTGATTGGTT	16	1882
1040223	4727	4746	458980	458999	ATTCATCCCTTTAAACCACA	15	1883
1040255	5011	5030	459264	459283	TCAGTCCCCCAAACCTTTCC	20	1884
1040287	5407	5426	459660	459679	GATGCATTCAAAACCCACAA	21	1885
1040319	5766	5785	460019	460038	TGACTGCAAGAATGAGCCCA	60	1886
1040351	6126	6145	460379	460398	CAATTATTTTATAATTCCTA	82	1887
1040383	6921	6940	461174	461193	GTGGACATAGTACAGAGGCA	7	1888
1040415	7388	7407	461641	461660	AGGCTCACAATTCCAAGTTA	26	1889
1040447	7865	7884	462118	462137	TGGAGATTTTTCTCTCTATG	36	1890
1040479	8228	8247	462481	462500	CTGTATATTTATTACTTGAT	7	1891

1040511	8566	8585	462819	462838	TCGACATTCATTTTTCTTTT	10	1892
1040543	8940	8959	463193	463212	ATGTCAAACATCATCTCTGA	12	1893
1040575	9272	9291	463525	463544	GGGTGCTTAATATCCCCACA	115	1894
1040607	9637	9656	463890	463909	GAAGGCCTTCAGATTGGCCA	101	1895
1040639	10163	10182	464416	464435	AGTCTGGTAGTGCCCTCAAC	17	1896
1040671	10407	10426	464660	464679	ACAAATAGACACACCACGAT	77	1897
1040703	н/д	н/д	9147	9166	GTTGAGTTACAAATATAAAT	70	1898
1040735	н/д	н/д	25394	25413	CCAGGATTTTAAAAAAAGCA	15	1899
1040767	н/д	н/д	40413	40432	GCTAAATTTCCTTAAGCTTT	42	1900
1040799	н/д	н/д	70441	70460	CATCAGTTCCAAAACCTGGA	83	1901
1040831	н/д	н/д	83929	83948	CCAATACACCTTTATTTTTC	22	1902
1040863	н/д	н/д	106559	106578	CGATTAATCCCTTATGTTTT	4	1903
1040895	н/д	н/д	140193	140212	CTCTTCAAAAACATATCCGA	55	1904
1040927	н/д	н/д	163438	163457	TTCTAAATTTAAAACTCCAA	101	1905
1040959	н/д	н/д	186773	186792	ACAGGCAATATTTACTATAA	1	1906
1040991	н/д	н/д	207544	207563	GCCTTCTTCCTTTATAGCAC	32	1907
1041023	н/д	н/д	227246	227265	TTAGGCTATTAAATAATAGA	124	1908

1041055	н/д	н/д	247203	247222	CTCAGTATCTTTTAATTGCC	29	1909
1041087	н/д	н/д	269929	269948	TGGGCCAAAAACACCCCTTT	95	1910
1041119	н/д	н/д	284975	284994	CTGTTTAAAAATGTATTGAG	23	1911
1041151	н/д	н/д	316940	316959	GTCCCTTATCCTTAACACAC	2	1912
1041183	н/д	н/д	334783	334802	CCCTAAATTTAAATTCTCTG	62	1913
1041215	н/д	н/д	358611	358630	ACCTTTATTTAAATTTTCCA	22	1914
1041247	н/д	н/д	380517	380536	GCTCAATATATTTATCTATT	1	1915
1041279	н/д	н/д	410051	410070	TCTGTATTTTAAAAATCTCT	27	1916
1041311	н/д	н/д	437693	437712	CGAGAACCCTTAATCCTGCC	34	1917
1041343	н/д	н/д	438076	438095	CGAAGGCATATACCACTGTA	48	1918
1041375	н/д	н/д	438482	438501	CCACTCTAACCAATCCTAAA	48	1919
1041407	н/д	н/д	439087	439106	TTTTATTTTCTGATGCTTTG	10	1920
1041439	н/д	н/д	439432	439451	CATGACTATTTTCAACTCAA	4	1921
1041471	н/д	н/д	440089	440108	GCTGTATTATTATGCCATTT	12	1922
1041503	н/д	н/д	440316	440335	GTCGCATTTCTAAACAAAAC	64	1923
1041535	н/д	н/д	441116	441135	AGTGACAAATCATTGGTTGC	28	1924
1041567	н/д	н/д	441513	441532	AGTCACAATGCCATCTGTTT	10	1925

1041599	н/д	н/д	442147	442166	GCTAATAAATTTTTACAAGG	56	1926
1041631	н/д	н/д	442566	442585	TGCTATCACCCTCCACTGAA	85	1927
1041663	н/д	н/д	443017	443036	CTTCCATAAACTCTTTTTAG	45	1928
1041695	н/д	н/д	443387	443406	CAGATGGAAGCCAAAGGCTC	117	1929
1041727	н/д	н/д	443815	443834	CAGCTAATCCATTCAATGCA	60	1930
1041759	н/д	н/д	444223	444242	GCTATAAACAACAACAGTCT	26	1931
1041791	н/д	н/д	445120	445139	CACGGAAGCCCTTAGGCACA	63	1932
1041823	н/д	н/д	445455	445474	GAGAGACCCATTTACTGCAA	8	1933
1041855	н/д	н/д	445739	445758	GTTTTACAAAACATTTTTTC	56	1934
1041887	н/д	н/д	445972	445991	AATTCCTTTCACCACTTAGT	16	1935
1041919	н/д	н/д	446325	446344	CTCTGTCTTTCATCTCTGGA	49	1936
1041951	н/д	н/д	446818	446837	CCCAATGAAAATAAACTCAT	77	1937
1041983	н/д	н/д	447604	447623	CTCTTTCCCCAAACTCAGTG	30	1938
1042015	н/д	н/д	448354	448373	GTTCTATTTAAAATAACAAC	109	1939
1042047	н/д	н/д	448660	448679	TATAAGCAAACTGTATGGGT	13	1940
1042079	н/д	н/д	449037	449056	TCAGGCTTTCCAGTTTTAAT	16	1941
1042111	н/д	н/д	449544	449563	CTCCATCTCAAAACATGCTG	82	1942

1042143	н/д	н/д	449832	449851	CAATGTACTTTTTCCCCCTT	32	1943
1042175	н/д	н/д	450112	450131	AATGAAATTTATGTTAACCT	75	1944
1042207	н/д	н/д	451122	451141	TTGGAGATTTTACTTAATTT	30	1945
1042239	н/д	н/д	451523	451542	ACCGAGATAATATACACAAA	5	1946
1042271	н/д	н/д	451863	451882	TAGGTAAACTTATCTGAGGA	15	1947
1042303	н/д	н/д	452153	452172	TCAGGTGTTAACATCTGTCT	99	1948
1042335	н/д	н/д	452453	452472	CTCATACAATTCTAGTTACC	45	1949
1042367	н/д	н/д	452919	452938	GGGAAAGTTTCATTGTTCTG	24	1950
1042399	н/д	н/д	453742	453761	GCAAAAAGATCCTTCCAGAA	62	1951
1042431	н/д	н/д	454491	454510	GCTAACAGACACATAATTTG	111	1952
1042463	н/д	н/д	455199	455218	CACTAGCAAAATATCAGATC	54	1953
1042495	н/д	н/д	456155	456174	AACTTTTTTTCTTATAGTAC	66	1954
1042527	н/д	н/д	456877	456896	TTCAAAATATTCCATCAAGT	25	1955

Таблица 27

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	1	138
1040096	1932	1951	436651	436670	TCACCGTTCAGGACCTCCTT	70	1956
1040128	3046	3065	457299	457318	GCCCTTTTTAACAGAGCCGT	122	1957
1040160	3669	3688	457922	457941	GCCCCGTTCCTTTCTTCCCC	67	1958
1040192	4313	4332	458566	458585	GGGAGTGAAGTCAATGCAAT	17	1959
1040224	4728	4747	458981	459000	CATTCATCCCTTTAAACCAC	22	1960
1040256	5013	5032	459266	459285	GTTCAGTCCCCCAAACCTTT	16	1961
1040288	5408	5427	459661	459680	AGATGCATTCAAAACCCACA	21	1962
1040320	5785	5804	460038	460057	CAGCACTAAATAAGCAGTAT	11	1963
1040352	6128	6147	460381	460400	ACCAATTATTTTATAATTCC	59	1964
1040384	6941	6960	461194	461213	CTGTCGGTAAATATTGCAAA	10	1965
1040416	7404	7423	461657	461676	CTAACAGAAAACATAGAGGC	28	1966
1040448	7866	7885	462119	462138	TTGGAGATTTTTCTCTCTAT	54	1967
1040480	8229	8248	462482	462501	TCTGTATATTTATTACTTGA	10	1968

1040512	8597	8616	462850	462869	GCCATATCTTTCAAACACTG	8	1969
1040544	8941	8960	463194	463213	AATGTCAAACATCATCTCTG	13	1970
1040576	9292	9311	463545	463564	AATTTAAGAATTGTAAGTGG	123	1971
1040608	9640	9659	463893	463912	AACGAAGGCCTTCAGATTGG	107	1972
1040640	10189	10208	464442	464461	TAGTTCTCCTCTGTACTGGC	14	1973
1040672	10409	10428	464662	464681	CTACAAATAGACACACCACG	70	1974
1040704	н/д	н/д	9365	9384	AACAGTAGCCAAAATGTTCT	100	1975
1040736	н/д	н/д	25410	25429	CTAGAATTTTAAAAAACCAG	80	1976
1040768	н/д	н/д	40502	40521	AGTACAATCTTTTATAGATA	89	1977
1040800	н/д	н/д	70463	70482	TGCCTGAGAATTTAATACTA	72	1978
1040832	н/д	н/д	84147	84166	AGTAAGCTTCTTTAACTTTA	11	1979
1040864	н/д	н/д	107690	107709	TGGATAATTATTTAATTCAT	70	1980
1040896	н/д	н/д	140329	140348	CCAAACTAAGAATAATCTAG	89	1981
1040928	н/д	н/д	165500	165519	GAGGAAATTATTTACTGGCT	5	1982
1040960	н/д	н/д	187228	187247	ATGCACATACAAATAAGCTC	51	1983
1040992	н/д	н/д	207564	207583	GAGATTAAAATACAATTGCT	36	1984
1041024	н/д	н/д	227353	227372	GATTTCTCCTTTTAACCTCT	23	1985

1041056	н/д	н/д	248796	248815	TTCTCAAAACCTTATCTCCT	92	1986
1041088	н/д	н/д	270452	270471	CATTTTATTCCTTATCCTAC	118	1987
1041120	н/д	н/д	285644	285663	CATTTGCACCTTTAATTTGT	24	1988
1041152	н/д	н/д	316955	316974	TTCCAAAAAGAATGTGTCCC	16	1989
1041184	н/д	н/д	335393	335412	GGTAGCTATCATTATTAAGC	19	1990
1041216	н/д	н/д	358821	358840	CGACAGAAAATATATCTGCT	47	1991
1041248	н/д	н/д	382312	382331	GACTGCAAAATTCCCATTGC	28	1992
1041280	н/д	н/д	410115	410134	CTGTAAAAATACACATCCTC	38	1993
1041312	н/д	н/д	437695	437714	CCCGAGAACCCTTAATCCTG	37	1994
1041344	н/д	н/д	438160	438179	CACAGGTTCAGCCATAGCTC	21	1995
1041376	н/д	н/д	438483	438502	TCCACTCTAACCAATCCTAA	66	1996
1041408	н/д	н/д	439090	439109	CGCTTTTATTTTCTGATGCT	20	1997
1041440	н/д	н/д	439433	439452	TCATGACTATTTTCAACTCA	18	1998
1041472	н/д	н/д	440090	440109	AGCTGTATTATTATGCCATT	43	1999
1041504	н/д	н/д	440317	440336	AGTCGCATTTCTAAACAAAA	66	2000
1041536	н/д	н/д	441117	441136	AAGTGACAAATCATTGGTTG	21	2001
1041568	н/д	н/д	441519	441538	GCCTAGAGTCACAATGCCAT	33	2002

1041600	н/д	н/д	442148	442167	CGCTAATAAATTTTTACAAG	91	2003
1041632	н/д	н/д	442620	442639	TCAACCAGAATCAAGGCATG	66	2004
1041664	н/д	н/д	443022	443041	CTCTCCTTCCATAAACTCTT	69	2005
1041696	н/д	н/д	443410	443429	GATGGGATAATATAGAACGC	45	2006
1041728	н/д	н/д	443816	443835	CCAGCTAATCCATTCAATGC	34	2007
1041760	н/д	н/д	444225	444244	ATGCTATAAACAACAACAGT	47	2008
1041792	н/д	н/д	445122	445141	GACACGGAAGCCCTTAGGCA	46	2009
1041824	н/д	н/д	445457	445476	GCGAGAGACCCATTTACTGC	11	2010
1041856	н/д	н/д	445746	445765	GGCATCTGTTTTACAAAACA	9	2011
1041888	н/д	н/д	445977	445996	AATAAAATTCCTTTCACCAC	35	2012
1041920	н/д	н/д	446352	446371	CTTTATACTTTTGTAAGCTT	29	2013
1041952	н/д	н/д	446819	446838	TCCCAATGAAAATAAACTCA	108	2014
1041984	н/д	н/д	447606	447625	GCCTCTTTCCCCAAACTCAG	29	2015
1042016	н/д	н/д	448356	448375	CAGTTCTATTTAAAATAACA	117	2016
1042048	н/д	н/д	448668	448687	ATCCCAATTATAAGCAAACT	64	2017
1042080	н/д	н/д	449039	449058	TTTCAGGCTTTCCAGTTTTA	20	2018
1042112	н/д	н/д	449545	449564	TCTCCATCTCAAAACATGCT	108	2019

1042144	н/д	н/д	449841	449860	CTACCTAGACAATGTACTTT	86	2020
1042176	н/д	н/д	450127	450146	CCCACCTGGCCTGTTAATGA	86	2021
1042208	н/д	н/д	451135	451154	CCAGCCTAAAAAATTGGAGA	94	2022
1042240	н/д	н/д	451524	451543	CACCGAGATAATATACACAA	18	2023
1042272	н/д	н/д	451875	451894	ACTGTGTTCTCATAGGTAAA	32	2024
1042304	н/д	н/д	452173	452192	AAGTCATAAAAATAAAACTC	99	2025
1042336	н/д	н/д	452454	452473	ACTCATACAATTCTAGTTAC	44	2026
1042368	н/д	н/д	452952	452971	AGCATGAACCCCTTCTCCTG	78	2027
1042400	н/д	н/д	453743	453762	AGCAAAAAGATCCTTCCAGA	90	2028
1042432	н/д	н/д	454556	454575	ATAGAGACAAAAAGATGGTC	104	2029
1042464	н/д	н/д	455200	455219	GCACTAGCAAAATATCAGAT	28	2030
1042496	н/д	н/д	456172	456191	TCTGGACAAAATGTTTAAAC	35	2031
1042528	н/д	н/д	456881	456900	AATATTCAAAATATTCCATC	64	2032

Таблица 28

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040097	1933	1952	436652	436671	CTCACCGTTCAGGACCTCCT	73	2033
1040129	3048	3067	457301	457320	TGGCCCTTTTTAACAGAGCC	113	2034
1040161	3670	3689	457923	457942	AGCCCCGTTCCTTTCTTCCC	46	2035
1040193	4328	4347	458581	458600	TTGCATCTACCTCTTGGGAG	44	2036
1040225	4729	4748	458982	459001	ACATTCATCCCTTTAAACCA	33	2037
1040257	5032	5051	459285	459304	GCTACATTTATTTATGCTCG	14	2038
1040289	5417	5436	459670	459689	GCACTTTAAAGATGCATTCA	29	2039
1040321	5786	5805	460039	460058	ACAGCACTAAATAAGCAGTA	28	2040
1040353	6129	6148	460382	460401	AACCAATTATTTTATAATTC	112	2041
1040385	6942	6961	461195	461214	GCTGTCGGTAAATATTGCAA	36	2042
1040417	7406	7425	461659	461678	ACCTAACAGAAAACATAGAG	36	2043
1040449	7882	7901	462135	462154	AGTGTCTTCAAAAGCATTGG	22	2044
104048	8231	8250	462484	46250	TCTCTGTATATTTATTAC	10	2045

1				3	TT		
1040513	8598	8617	462851	462870	AGCCATATCTTTCAAACACT	8	2046
1040545	8973	8992	463226	463245	TCTTTGGGTTTATAGGAACA	14	2047
1040577	9297	9316	463550	463569	TTCTGAATTTAAGAATTGTA	83	2048
1040609	9647	9666	463900	463919	CACTTCCAACGAAGGCCTTC	100	2049
1040641	10192	10211	464445	464464	CCCTAGTTCTCCTCTGTACT	79	2050
1040673	10414	10433	464667	464686	GTATCCTACAAATAGACACA	56	2051
1040705	н/д	н/д	9443	9462	ACTCACTATTTTTAAGAGCA	49	2052
1040737	н/д	н/д	25793	25812	CTGGGAATTTAAAAAACAAA	77	2053
1040769	н/д	н/д	40905	40924	TCCATAAACATTTATACAGA	5	2054
1040801	н/д	н/д	71139	71158	GGTTCAAAACCTTAGTCAGA	69	2055
1040833	н/д	н/д	85391	85410	ATAGAATATTTTTATCATTC	91	2056
1040865	н/д	н/д	108193	108212	GAATAAATTATTTACTGCGG	8	2057
1040897	н/д	н/д	140551	140570	GGTCAATTTCAAACTGTTCT	5	2058
1040929	н/д	н/д	166245	166264	GGCCTAAAACTATTCTTGAT	118	2059
1040961	н/д	н/д	187483	187502	ACACTTAAACCTGTTAATAT	78	2060
1040993	н/д	н/д	208043	208062	GCTCATAAAATACCTCTCTA	16	2061
104102	н/д	н/д	227432	22745	CCAGGAAAGATTTATTT	51	2062

5				1	AGC		
1041057	н/д	н/д	250936	250955	AGCACATTTCAAAAGTTCAG	53	2063
1041089	н/д	н/д	270476	270495	ATTCATTTTCCTTATGTTAC	58	2064
1041121	н/д	н/д	286774	286793	TCACCCAAACCCATTGCCTA	77	2065
1041153	н/д	н/д	317256	317275	TTCTGTAAAATATATCCTGT	19	2066
1041185	н/д	н/д	335931	335950	ATCTGTAAAATATGGTTGCA	7	2067
1041217	н/д	н/д	362937	362956	AACTTATTTTAAAGTGTCCA	2	2068
1041249	н/д	н/д	385646	385665	ACATTATACCCTTAATATCC	39	2069
1041281	н/д	н/д	410116	410135	GCTGTAAAAATACACATCCT	18	2070
1041313	н/д	н/д	437751	437770	GCTTATTTTTTCTAGAGAAC	54	2071
1041345	н/д	н/д	438169	438188	AGTGATAGTCACAGGTTCAG	12	2072
1041377	н/д	н/д	438486	438505	TTATCCACTCTAACCAATCC	101	2073
1041409	н/д	н/д	439093	439112	CCACGCTTTTATTTTCTGAT	1	2074
1041441	н/д	н/д	439441	439460	CAGCTATTTCATGACTATTT	7	2075
1041473	н/д	н/д	440091	440110	GAGCTGTATTATTATGCCAT	107	2076
1041505	н/д	н/д	440318	440337	CAGTCGCATTTCTAAACAAA	76	2077
1041537	н/д	н/д	441122	441141	CGGTAAAGTGACAAATCATT	12	2078
104156	н/д	н/д	441521	44154	CTGCCTAGAGTCACAAT	31	2079

9				0	GCC		
1041601	н/д	н/д	442149	442168	ACGCTAATAAATTTTTACAA	109	2080
1041633	н/д	н/д	442624	442643	ACTCTCAACCAGAATCAAGG	86	2081
1041665	н/д	н/д	443023	443042	CCTCTCCTTCCATAAACTCT	85	2082
1041697	н/д	н/д	443457	443476	CTGTGTACTCTTCAGAGAAG	27	2083
1041729	н/д	н/д	443817	443836	ACCAGCTAATCCATTCAATG	17	2084
1041761	н/д	н/д	444251	444270	AACAATAGTCTTTAATTTTT	109	2085
1041793	н/д	н/д	445143	445162	GTGAGTGACCACAGCAGCTG	110	2086
1041825	н/д	н/д	445458	445477	AGCGAGAGACCCATTTACTG	23	2087
1041857	н/д	н/д	445767	445786	CTGTTTTCACAAATTGCGAA	44	2088
1041889	н/д	н/д	445978	445997	CAATAAAATTCCTTTCACCA	37	2089
1041921	н/д	н/д	446354	446373	GCCTTTATACTTTTGTAAGC	73	2090
1041953	н/д	н/д	446832	446851	GTTTCTGATTAAATCCCAAT	18	2091
1041985	н/д	н/д	447607	447626	TGCCTCTTTCCCCAAACTCA	47	2092
1042017	н/д	н/д	448370	448389	GAGAACTCCCCTGACAGTTC	90	2093
1042049	н/д	н/д	448679	448698	ACATCACAAACATCCCAATT	71	2094
1042081	н/д	н/д	449045	449064	GATACATTTCAGGCTTTCCA	13	2095
104211	н/д	н/д	449571	44959	CTTGAAATTCCCTTGGA	42	2096

3				0	GAG		
1042145	н/д	н/д	449843	449862	AACTACCTAGACAATGTACT	65	2097
1042177	н/д	н/д	450452	450471	CGTACTAAAACAAGATGACG	51	2098
1042209	н/д	н/д	451136	451155	ACCAGCCTAAAAAATTGGAG	72	2099
1042241	н/д	н/д	451525	451544	GCACCGAGATAATATACACA	13	2100
1042273	н/д	н/д	451891	451910	TCTGAAAATAACATCTACTG	43	2101
1042305	н/д	н/д	452175	452194	CCAAGTCATAAAAATAAAAC	104	2102
1042337	н/д	н/д	452460	452479	ATAGCCACTCATACAATTCT	34	2103
1042369	н/д	н/д	452953	452972	AAGCATGAACCCCTTCTCCT	66	2104
1042401	н/д	н/д	453745	453764	GGAGCAAAAAGATCCTTCCA	91	2105
1042433	н/д	н/д	454600	454619	GGATTCTCTAATTAGAGCTT	41	2106
1042465	н/д	н/д	455224	455243	GAGGAGACCAGATAGCTTGT	79	2107
1042497	н/д	н/д	456173	456192	CTCTGGACAAAATGTTTAAA	82	2108
1042529	н/д	н/д	456883	456902	TCAATATTCAAAATATTCCA	98	2109

Таблица 29

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040098	2110	2129	436829	436848	GGGCAGGACCATCACAGAGG	60	2110
1040130	3049	3068	457302	457321	CTGGCCCTTTTTAACAGAGC	107	2111
1040162	3765	3784	458018	458037	CTGCAGGACCCTTCCCACGG	118	2112
1040194	4393	4412	458646	458665	TCAAAGACAAAAAGATTTCG	75	2113
1040226	4733	4752	458986	459005	ATTCACATTCATCCCTTTAA	35	2114
1040258	5048	5067	459301	459320	GTTAGAAAGAAATTTTGCTA	58	2115
1040290	5442	5461	459695	459714	CCTACTTATAAAACTTTTTT	114	2116
1040322	5787	5806	460040	460059	TACAGCACTAAATAAGCAGT	68	2117
1040354	6177	6196	460430	460449	CACATGCTAAAAAAGCAAGA	86	2118
1040386	6960	6979	461213	461232	AAGAAAGAACAAAAGACGGC	66	2119
1040418	7407	7426	461660	461679	CACCTAACAGAAAACATAGA	118	2120
1040450	7883	7902	46213	46215	TAGTGTCTTCAAAAG	39	2121

			6	5	CATTG		
1040482	8238	8257	462491	462510	AGTATATTCTCTGTATATTT	29	2122
1040514	8599	8618	462852	462871	GAGCCATATCTTTCAAACAC	25	2123
1040546	8986	9005	463239	463258	TTCAAGATTATATTCTTTGG	52	2124
1040578	9328	9347	463581	463600	GTTGCCTTCAACGAGAAGGG	62	2125
1040610	9658	9677	463911	463930	ACTGTAAACAACACTTCCAA	22	2126
1040642	10204	10223	464457	464476	ACATCATTCCTTCCCTAGTT	29	2127
1040674	10415	10434	464668	464687	TGTATCCTACAAATAGACAC	78	2128
1040706	н/д	н/д	9658	9677	GGCTGATTTTAAACTTAGTT	31	2129
1040738	н/д	н/д	26160	26179	GTTTTATATTTTTAAGTGCT	7	2130
1040770	н/д	н/д	40931	40950	ACATTTAAAATATTTCAGAC	108	2131
1040802	н/д	н/д	71486	71505	TGTCTATTTTAAAGACTCAA	112	2132
1040834	н/д	н/д	85731	85750	GGATATCTATTTTAATTCTT	62	2133
1040866	н/д	н/д	108791	108810	ACAGTATTTCAAAAGAAGCC	73	2134
1040898	н/д	н/д	140712	140731	CTGGATAATACCTAACTGTC	58	2135
1040930	н/д	н/д	167395	167414	AGTGACTTAGATTATCCTTT	17	2136
1040962	н/д	н/д	187991	188010	CACATCAAACCTCAAGGGCA	64	2137
1040994	н/д	н/д	20823	20825	GTTTCCCTAATTTAT	52	2138

			8	7	GGAGT		
1041026	н/д	н/д	227529	227548	ATTCTTACAATTTACTTGTA	96	2139
1041058	н/д	н/д	251431	251450	ATTCTCTTTTAAAGATAAAG	119	2140
1041090	н/д	н/д	270489	270508	CTATGGTTTTAAAATTCATT	82	2141
1041122	н/д	н/д	287171	287190	ACTACCAGCCCTTATTTCAG	20	2142
1041154	н/д	н/д	318500	318519	CTCTGCTTTCAAATGTGTTT	6	2143
1041186	н/д	н/д	338862	338881	TCTTTCATATTTTAAAGTGC	3	2144
1041218	н/д	н/д	365191	365210	TCCAGTAAAAACACAACACT	44	2145
1041250	н/д	н/д	385654	385673	TATAATATACATTATACCCT	78	2146
1041282	н/д	н/д	410286	410305	CCACAATTACAAACACACTT	41	2147
1041314	н/д	н/д	437752	437771	GGCTTATTTTTCTAGAGAA	18	2148
1041346	н/д	н/д	438171	438190	GCAGTGATAGTCACAGGTTC	19	2149
1041378	н/д	н/д	438490	438509	GGAATTATCCACTCTAACCA	56	2150
1041410	н/д	н/д	439101	439120	TGTATTAACCACGCTTTTAT	31	2151
1041442	н/д	н/д	439443	439462	AGCAGCTATTTCATGACTAT	19	2152
1041474	н/д	н/д	440093	440112	GTGAGCTGTATTATTATGCC	62	2153
1041506	н/д	н/д	440327	440346	GCAAGGAACCAGTCGCATTT	56	2154
1041538	н/д	н/д	44114	44116	AGCCGATTTCTGATA	78	2155

			4	3	GGCTC		
1041570	н/д	н/д	441530	441549	GCAGGATTTCTGCCTAGAGT	39	2156
1041602	н/д	н/д	442188	442207	ATGTTCATCTTAATGCTCTT	21	2157
1041634	н/д	н/д	442625	442644	GACTCTCAACCAGAATCAAG	111	2158
1041666	н/д	н/д	443025	443044	TGCCTCTCCTTCCATAAACT	89	2159
1041698	н/д	н/д	443481	443500	TTTTACAACTCCACTGAGCA	53	2160
1041730	н/д	н/д	443834	443853	CTCGGCTATTTTTAGGTACC	51	2161
1041762	н/д	н/д	444258	444277	TGCTTTAAACAATAGTCTTT	81	2162
1041794	н/д	н/д	445146	445165	CCAGTGAGTGACCACAGCAG	99	2163
1041826	н/д	н/д	445484	445503	ACCCCGTCTCAAAGATGAAG	102	2164
1041858	н/д	н/д	445769	445788	CCCTGTTTTCACAAATTGCG	62	2165
1041890	н/д	н/д	445979	445998	TCAATAAAATTCCTTTCACC	60	2166
1041922	н/д	н/д	446355	446374	GGCCTTTATACTTTTGTAAG	103	2167
1041954	н/д	н/д	446834	446853	TGGTTTCTGATTAAATCCCA	49	2168
1041986	н/д	н/д	447630	447649	TTTACTTGTATATTTGTCTG	15	2169
1042018	н/д	н/д	448384	448403	CTGTCCTTTTCAGAGAGAAC	88	2170
1042050	н/д	н/д	448680	448699	TACATCACAAACATCCCAAT	97	2171
1042082	н/д	н/д	44904	44906	AATGATACATTTCAG	47	2172

			8	7	GCTTT		
1042114	н/д	н/д	449591	449610	ATATATCATCAAATCTGTTG	44	2173
1042146	н/д	н/д	449851	449870	TTAGTGTGAACTACCTAGAC	85	2174
1042178	н/д	н/д	450505	450524	CTGCCGAAAAATTCACGAGA	95	2175
1042210	н/д	н/д	451137	451156	AACCAGCCTAAAAAATTGGA	88	2176
1042242	н/д	н/д	451539	451558	AGGATAATTTTATGGCACCG	14	2177
1042274	н/д	н/д	451905	451924	GCAATATTTAATTTTCTGAA	36	2178
1042306	н/д	н/д	452185	452204	TGCTGCAAATCCAAGTCATA	51	2179
1042338	н/д	н/д	452464	452483	CCTTATAGCCACTCATACAA	42	2180
1042370	н/д	н/д	452976	452995	AGTACATTCATATGGCAGCT	27	2181
1042402	н/д	н/д	453759	453778	GGCGAATTCTATATGGAGCA	98	2182
1042434	н/д	н/д	454604	454623	AACTGGATTCTCTAATTAGA	59	2183
1042466	н/д	н/д	455257	455276	GCATTCAATTTAAAAAAGGG	66	2184
1042498	н/д	н/д	456187	456206	AATAAATTTAAAAACTCTGG	108	2185
1042530	н/д	н/д	456884	456903	ATCAATATTCAAAATATTCC	89	2186

Таблица 30

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040099	2149	2168	436868	436887	CTGTTGCACCTCCAGGTCAG	77	2187
1040131	3050	3069	457303	457322	GCTGGCCCTTTTTAACAGAG	110	2188
1040163	3800	3819	458053	458072	CCTGTGCACCCCCACATGCG	107	2189
1040195	4416	4435	458669	458688	TGAACTATAAACAGTACTAG	69	2190
1040227	4734	4753	458987	459006	AATTCACATTCATCCCTTTA	34	2191
1040259	5079	5098	459332	459351	AACCTTATAAAATGGCCTAG	70	2192
1040291	5446	5465	459699	459718	TCTCCCTACTTATAAAACTT	31	2193
1040323	5788	5807	460041	460060	ATACAGCACTAAATAAGCAG	77	2194
1040355	6207	6226	460460	460479	GGTCAGACTCTATTGGCACA	10	2195
1040387	6987	7006	461240	461259	TTACTAGTTTAAAAATGGAA	100	2196
1040419	7414	7433	461667	461686	ACACACTCACCTAACAGAAA	68	2197
1040451	7915	7934	462168	462187	CTTCCTCACCCATATCTGAA	45	2198
1040483	8250	8269	462503	462522	GCTTTATAAAAAAGTATATT	139	2199

1040515	8600	8619	462853	462872	AGAGCCATATCTTTCAAACA	31	2200
1040547	8988	9007	463241	463260	TGTTCAAGATTATATTCTTT	73	2201
1040579	9332	9351	463585	463604	AACAGTTGCCTTCAACGAGA	29	2202
1040611	9661	9680	463914	463933	ATTACTGTAAACAACACTTC	52	2203
1040643	10205	10224	464458	464477	AACATCATTCCTTCCCTAGT	33	2204
1040675	10418	10437	464671	464690	GAGTGTATCCTACAAATAGA	53	2205
1040707	н/д	н/д	11372	11391	TCTAGCAAACCTCTTTTTCC	57	2206
1040739	н/д	н/д	27282	27301	AGGTATAAATCCCCTTTCCA	31	2207
1040771	н/д	н/д	41291	41310	GATAGTAATCAAACCTGAGT	43	2208
1040803	н/д	н/д	71489	71508	ATTTGTCTATTTTAAAGACT	117	2209
1040835	н/д	н/д	87443	87462	ATGAGTAAAATATGGTCCTT	43	2210
1040867	н/д	н/д	109082	109101	CACTTCATAATTTAATATTT	92	2211
1040899	н/д	н/д	141267	141286	GTGATATTTTAAAGACTTAC	6	2212
1040931	н/д	н/д	168114	168133	AGGGCCTTATTTTAATCACA	106	2213
1040963	н/д	н/д	188513	188532	CATTTATTTCCTTACCCAGT	6	2214
1040995	н/д	н/д	208356	208375	GTGTCTAAAACCAACTGGGT	28	2215
1041027	н/д	н/д	227703	227722	AAGCCAATATTTTATTTTGA	96	2216

1041059	н/д	н/д	251853	251872	GGTGATAAAGATATCATTAC	67	2217
1041091	н/д	н/д	270781	270800	TTCGAAATTCTTTATTTGAT	136	2218
1041123	н/д	н/д	287520	287539	CACTATAAAGAATGATGAGT	5	2219
1041155	н/д	н/д	318566	318585	TAGAGAAAACGATGTTGGCT	3	2220
1041187	н/д	н/д	339528	339547	CCTTCGGCTATTTAATAATA	75	2221
1041219	н/д	н/д	365605	365624	AGGCATCTAATTTAAATTCA	20	2222
1041251	н/д	н/д	386171	386190	GCTTGTAAAACTATGGCGGC	87	2223
1041283	н/д	н/д	413867	413886	GGCAATAAAATATTTAATGG	71	2224
1041315	н/д	н/д	437753	437772	GGGCTTATTTTTTCTAGAGA	33	2225
1041347	н/д	н/д	438223	438242	ACATTATATATATGTTGGAG	16	2226
1041379	н/д	н/д	438493	438512	ACTGGAATTATCCACTCTAA	40	2227
1041411	н/д	н/д	439103	439122	ATTGTATTAACCACGCTTTT	29	2228
1041443	н/д	н/д	439444	439463	TAGCAGCTATTTCATGACTA	15	2229
1041475	н/д	н/д	440117	440136	GTGAACAGCCACTACAGAGG	76	2230
1041507	н/д	н/д	440360	440379	CCTTCATTCTCAAGCTGAAG	88	2231
1041539	н/д	н/д	441150	441169	GATGTCAGCCGATTTCTGAT	30	2232
1041571	н/д	н/д	441554	441573	AGGCATCCTCAAGAGTCTGT	32	2233

1041603	н/д	н/д	442192	442211	GTACATGTTCATCTTAATGC	12	2234
1041635	н/д	н/д	442626	442645	GGACTCTCAACCAGAATCAA	118	2235
1041667	н/д	н/д	443027	443046	GCTGCCTCTCCTTCCATAAA	64	2236
1041699	н/д	н/д	443488	443507	CAATACATTTTACAACTCCA	27	2237
1041731	н/д	н/д	443871	443890	CTGACTCTACAGGCTCATGT	51	2238
1041763	н/д	н/д	444259	444278	CTGCTTTAAACAATAGTCTT	70	2239
1041795	н/д	н/д	445170	445189	AGGGATGGCCAGGAAGGACA	96	2240
1041827	н/д	н/д	445492	445511	ATCAGAAAACCCCGTCTCAA	104	2241
1041859	н/д	н/д	445770	445789	TCCCTGTTTTCACAAATTGC	68	2242
1041891	н/д	н/д	445980	445999	TTCAATAAAATTCCTTTCAC	93	2243
1041923	н/д	н/д	446357	446376	ATGGCCTTTATACTTTTGTA	116	2244
1041955	н/д	н/д	446849	446868	ACACATTTTCCAGAATGGTT	16	2245
1041987	н/д	н/д	447638	447657	CTTTTTTATTTACTTGTATA	80	2246
1042019	н/д	н/д	448386	448405	CACTGTCCTTTTCAGAGAGA	68	2247
1042051	н/д	н/д	448682	448701	CTTACATCACAAACATCCCA	95	2248
1042083	н/д	н/д	449050	449069	CTAATGATACATTTCAGGCT	46	2249
1042115	н/д	н/д	449593	449612	ATATATATCATCAAATCTGT	23	2250

1042147	н/д	н/д	449862	449881	CTCCTCACTAATTAGTGTGA	110	2251
1042179	н/д	н/д	450507	450526	GCCTGCCGAAAAATTCACGA	144	2252
1042211	н/д	н/д	451139	451158	CCAACCAGCCTAAAAAATTG	122	2253
1042243	н/д	н/д	451540	451559	TAGGATAATTTTATGGCACC	8	2254
1042275	н/д	н/д	451908	451927	CAGGCAATATTTAATTTTCT	11	2255
1042307	н/д	н/д	452186	452205	TTGCTGCAAATCCAAGTCAT	34	2256
1042339	н/д	н/д	452466	452485	TGCCTTATAGCCACTCATAC	33	2257
1042371	н/д	н/д	452978	452997	TGAGTACATTCATATGGCAG	13	2258
1042403	н/д	н/д	453760	453779	TGGCGAATTCTATATGGAGC	63	2259
1042435	н/д	н/д	454638	454657	AGTTGAATAGACATGGATTA	73	2260
1042467	н/д	н/д	455281	455300	ACTTTCACAATTTTGCAAAT	45	2261
1042499	н/д	н/д	456211	456230	TCTGAACAAAAATATAAGCA	106	2262
1042531	н/д	н/д	456890	456909	AAGGTCATCAATATTCAAAA	19	2263

Таблица 31

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040100	2215	2234	436934	436953	AGGCTTCCCTAAATGCAGGC	69	2264
1040132	3098	3117	457351	457370	GGCCGTCGGCCTTTGAGTGC	106	2265
1040164	3838	3857	458091	458110	AGGCAGAGAAAAAGAGACCC	72	2266
1040196	4421	4440	458674	458693	AGTCATGAACTATAAACAGT	34	2267
1040228	4736	4755	458989	459008	ATAATTCACATTCATCCCTT	28	2268
1040260	5084	5103	459337	459356	AACATAACCTTATAAAATGG	82	2269
1040292	5447	5466	459700	459719	TTCTCCCTACTTATAAAACT	48	2270
1040324	5798	5817	460051	460070	CGTTTAAAAAATACAGCACT	49	2271
1040356	6228	6247	460481	460500	GCTTTAACTATATAGCACAC	78	2272
1040388	6995	7014	461248	461267	GCCTGCTGTTACTAGTTTAA	31	2273
1040420	7415	7434	461668	461687	AACACACTCACCTAACAGAA	47	2274
1040452	7920	7939	462173	462192	CTCTGCTTCCTCACCCATAT	36	2275
1040484	8251	8270	462504	462523	TGCTTTATAAAAAAGTATAT	128	2276

1040516	8606	8625	462859	462878	TTCAACAGAGCCATATCTTT	65	2277
1040548	8989	9008	463242	463261	GTGTTCAAGATTATATTCTT	40	2278
1040580	9344	9363	463597	463616	GTTAGCTACCAGAACAGTTG	40	2279
1040612	9667	9686	463920	463939	GTAAGGATTACTGTAAACAA	12	2280
1040644	10208	10227	464461	464480	CAAAACATCATTCCTTCCCT	84	2281
1040676	10419	10438	464672	464691	CGAGTGTATCCTACAAATAG	56	2282
1040708	н/д	н/д	11914	11933	TGCCAGAGAATTTATATGTA	10	2283
1040740	н/д	н/д	27352	27371	CCTGTCAAAACCAGTCACTC	60	2284
1040772	н/д	н/д	41515	41534	CTAATAATAGTCTAATTACA	134	2285
1040804	н/д	н/д	71673	71692	TTGTGCTTTTAAATTCAAAC	10	2286
1040836	н/д	н/д	87528	87547	ACATCCTTTTAAATGTTAGG	31	2287
1040868	н/д	н/д	109301	109320	TGTCTTAATCAAACCTCCCG	50	2288
1040900	н/д	н/д	141437	141456	CAGTTCTATTTTTAGTTATA	10	2289
1040932	н/д	н/д	168436	168455	ATTTACCTTCTTTAACACAA	66	2290
1040964	н/д	н/д	188787	188806	GGGATATTTTAAAATTCTAC	54	2291
1040996	н/д	н/д	208934	208953	CCTGGGTTTCAAAGATTCCT	100	2292
1041028	н/д	н/д	229640	229659	TAGAGAATTCAAAGCACCAA	46	2293

1041060	н/д	н/д	253001	253020	TCAAAGTTTTAAAGAGTTTT	88	2294
1041092	н/д	н/д	271090	271109	TGCTCCAAACCCAGCTCCTC	132	2295
1041124	н/д	н/д	288911	288930	CCCTACTCCTTTTATAGATG	32	2296
1041156	н/д	н/д	319014	319033	TCATCCAAACCCAGACGGGT	120	2297
1041188	н/д	н/д	339984	340003	ATAAAGTCCTTTTAACCCCT	4	2298
1041220	н/д	н/д	367208	367227	GTGCCCTTTTAAAATCTTTT	6	2299
1041252	н/д	н/д	386698	386717	AGCCAAAAATACATCCACCT	24	2300
1041284	н/д	н/д	413882	413901	ACTGTAATCTAAACAGGCAA	87	2301
1041316	н/д	н/д	437786	437805	TTCATTACACACAGCAGAGA	26	2302
1041348	н/д	н/д	438225	438244	AGACATTATATATATGTTGG	27	2303
1041380	н/д	н/д	438512	438531	CCCCTACACCCCAGAGCACA	109	2304
1041412	н/д	н/д	439104	439123	GATTGTATTAACCACGCTTT	18	2305
1041444	н/д	н/д	439457	439476	TGAATGTCCCAAATAGCAGC	34	2306
1041476	н/д	н/д	440138	440157	CACCCCTAATTCATGCAGGA	72	2307
1041508	н/д	н/д	440361	440380	GCCTTCATTCTCAAGCTGAA	43	2308
1041540	н/д	н/д	441162	441181	TTTAGCTGTGATGATGTCAG	51	2309
1041572	н/д	н/д	441556	441575	TCAGGCATCCTCAAGAGTCT	68	2310

1041604	н/д	н/д	442235	442254	CTTTAGTTCCCATGAGGTCT	41	2311
1041636	н/д	н/д	442680	442699	AAGTGGATTATATTTGGCAG	7	2312
1041668	н/д	н/д	443031	443050	ATCAGCTGCCTCTCCTTCCA	47	2313
1041700	н/д	н/д	443489	443508	CCAATACATTTTACAACTCC	57	2314
1041732	н/д	н/д	443874	443893	GGACTGACTCTACAGGCTCA	41	2315
1041764	н/д	н/д	444260	444279	ACTGCTTTAAACAATAGTCT	65	2316
1041796	н/д	н/д	445235	445254	TTTTTCTTACACATGGTAGC	28	2317
1041828	н/д	н/д	445506	445525	TCAGCATGAAAAAAATCAGA	76	2318
1041860	н/д	н/д	445772	445791	AGTCCCTGTTTTCACAAATT	45	2319
1041892	н/д	н/д	446016	446035	GCTTTTAAGAAAAATTTTAG	123	2320
1041924	н/д	н/д	446359	446378	GGATGGCCTTTATACTTTTG	52	2321
1041956	н/д	н/д	446875	446894	TCATTTTATGATCTTGCTGG	25	2322
1041988	н/д	н/д	447659	447678	CTGGTTATCTTCTTATGCAT	89	2323
1042020	н/д	н/д	448422	448441	TTTGGAATCTTTTTTGCCTC	44	2324
1042052	н/д	н/д	448684	448703	CTCTTACATCACAAACATCC	102	2325
1042084	н/д	н/д	449054	449073	GTTCCTAATGATACATTTCA	52	2326
1042116	н/д	н/д	449594	449613	AATATATATCATCAAATCTG	46	2327

1042148	н/д	н/д	449866	449885	TTTTCTCCTCACTAATTAGT	112	2328
1042180	н/д	н/д	450508	450527	AGCCTGCCGAAAAATTCACG	116	2329
1042212	н/д	н/д	451152	451171	CCATAAAAACCCTCCAACCA	112	2330
1042244	н/д	н/д	451541	451560	CTAGGATAATTTTATGGCAC	9	2331
1042276	н/д	н/д	451909	451928	GCAGGCAATATTTAATTTTC	37	2332
1042308	н/д	н/д	452218	452237	GGAAACCAATCCCACATCAA	78	2333
1042340	н/д	н/д	452472	452491	AGTGTTTGCCTTATAGCCAC	20	2334
1042372	н/д	н/д	452979	452998	TTGAGTACATTCATATGGCA	30	2335
1042404	н/д	н/д	453783	453802	TGCTAAAGAAAAAGAATTGT	111	2336
1042436	н/д	н/д	454643	454662	TTTCCAGTTGAATAGACATG	62	2337
1042468	н/д	н/д	455285	455304	AATTACTTTCACAATTTTGC	27	2338
1042500	н/д	н/д	456212	456231	CTCTGAACAAAAATATAAGC	87	2339
1042532	н/д	н/д	456957	456976	ACACACTATAAATGAGGCTC	46	2340

Таблица 32

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**

994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040101	2216	2235	436935	436954	CAGGCTTCCCTAAATGCAGG	70	2341
1040133	3109	3128	457362	457381	GCTGCCCGCCAGGCCGTCGG	111	2342
1040165	3880	3899	458133	458152	CCCCCCCGGCCCATGCCGAT	108	2343
1040197	4422	4441	458675	458694	TAGTCATGAACTATAAACAG	46	2344
1040229	4738	4757	458991	459010	TCATAATTCACATTCATCCC	16	2345
1040261	5106	5125	459359	459378	GACCAAAATGAATTTTCAAA	26	2346
1040293	5458	5477	459711	459730	TATTTAAAAATTTCTCCCTA	95	2347
1040325	5902	5921	460155	460174	TCTTACCATCAAAGGCTAAA	60	2348
1040357	6229	6248	460482	460501	AGCTTTAACTATATAGCACA	107	2349
1040389	7040	7059	461293	461312	CCTGACTAATTTCTTGGTGA	46	2350
1040421	7422	7441	461675	461694	AAAACCCAACACACTCACCT	116	2351
1040453	7964	7983	462217	462236	GACAACCAACACAGCTCAAG	83	2352
1040485	8252	8271	462505	462524	GTGCTTTATAAAAAAGTATA	94	2353
1040517	8613	8632	462866	462885	TCATTGTTTCAACAGAGCCA	12	2354
1040549	8990	9009	463243	463262	CGTGTTCAAGATTATATTCT	49	2355
1040581	9345	9364	463598	463617	AGTTAGCTACCAGAACAGTT	52	2356

1040613	9711	9730	463964	463983	TGTCACCTAATACTTGGTAT	25	2357
1040645	10211	10230	464464	464483	GTGCAAAACATCATTCCTTC	10	2358
1040677	10436	10455	464689	464708	AATTCAATAAACAGACTCGA	40	2359
1040709	н/д	н/д	12342	12361	TTCAGAATTTAAAATTCAGC	15	2360
1040741	н/д	н/д	27434	27453	ACAATTAGCCAAAACTGAAT	45	2361
1040773	н/д	н/д	42923	42942	CGTTCCAAATTATTCCTGCT	7	2362
1040805	н/д	н/д	72788	72807	ATTTGCTCCTTTTATCATTG	7	2363
1040837	н/д	н/д	87598	87617	ACATTATTTCAAAACCCACA	49	2364
1040869	н/д	н/д	110925	110944	TAGTGGTTAGATTAACAGCT	6	2365
1040901	н/д	н/д	141588	141607	GTCTCATAACGATAACCAAA	23	2366
1040933	н/д	н/д	169799	169818	ACCTTTAAAATTTTTTCAGC	94	2367
1040965	н/д	н/д	189270	189289	GCTTACAAAGCCATAGAACC	67	2368
1040997	н/д	н/д	209089	209108	GTCTACAGCCTTTAACGACT	85	2369
1041029	н/д	н/д	229753	229772	CCAGTTAACCAAAAAATTTT	119	2370
1041061	н/д	н/д	255397	255416	GGCTACTATCAAATACATTT	9	2371
1041093	н/д	н/д	271117	271136	TGTTTATTTCAAACTTTCCC	55	2372
1041125	н/д	н/д	289433	289452	GGTCTTGGCCCTTAACTGTT	20	2373

1041157	н/д	н/д	319225	319244	CCCTGATAAATTTATGAATT	50	2374
1041189	н/д	н/д	341174	341193	TTTGATCTGCCTTATCTCTG	14	2375
1041221	н/д	н/д	367501	367520	TTTGTATTTTAAACTGAGTG	5	2376
1041253	н/д	н/д	386699	386718	AAGCCAAAAATACATCCACC	46	2377
1041285	н/д	н/д	414009	414028	CTTTTTAGAATACCATGCCC	95	2378
1041317	н/д	н/д	437788	437807	AATTCATTACACACAGCAGA	8	2379
1041349	н/д	н/д	438226	438245	AAGACATTATATATATGTTG	89	2380
1041381	н/д	н/д	438520	438539	AAGGACAGCCCCTACACCCC	97	2381
1041413	н/д	н/д	439106	439125	CAGATTGTATTAACCACGCT	5	2382
1041445	н/д	н/д	439471	439490	TGTTTTATTTTATCTGAATG	61	2383
1041477	н/д	н/д	440139	440158	CCACCCCTAATTCATGCAGG	67	2384
1041509	н/д	н/д	440364	440383	GCTGCCTTCATTCTCAAGCT	81	2385
1041541	н/д	н/д	441172	441191	GGTGGAGTATTTTAGCTGTG	10	2386
1041573	н/д	н/д	441564	441583	TTATGAGTTCAGGCATCCTC	15	2387
1041605	н/д	н/д	442237	442256	GGCTTTAGTTCCCATGAGGT	20	2388
1041637	н/д	н/д	442682	442701	TTAAGTGGATTATATTTGGC	11	2389
1041669	н/д	н/д	443041	443060	CTAGACTTTCATCAGCTGCC	53	2390

1041701	н/д	н/д	443490	443509	ACCAATACATTTTACAACTC	34	2391
1041733	н/д	н/д	443877	443896	AAGGGACTGACTCTACAGGC	16	2392
1041765	н/д	н/д	444289	444308	GACCTCTCTCTACTTGCTGT	30	2393
1041797	н/д	н/д	445239	445258	TGGGTTTTTCTTACACATGG	9	2394
1041829	н/д	н/д	445574	445593	GTCTTGTTTTACCTGTAGAG	6	2395
1041861	н/д	н/д	445787	445806	CATTTCCTTCACAAGAGTCC	78	2396
1041893	н/д	н/д	446036	446055	CCTAATCTGACTAATGACTG	94	2397
1041925	н/д	н/д	446361	446380	AGGGATGGCCTTTATACTTT	46	2398
1041957	н/д	н/д	446885	446904	AATCATTAAGTCATTTTATG	79	2399
1041989	н/д	н/д	447660	447679	ACTGGTTATCTTCTTATGCA	120	2400
1042021	н/д	н/д	448436	448455	ACTCTCTCCATTCATTTGGA	52	2401
1042053	н/д	н/д	448685	448704	TCTCTTACATCACAAACATC	94	2402
1042085	н/д	н/д	449059	449078	TGAGGGTTCCTAATGATACA	41	2403
1042117	н/д	н/д	449599	449618	GTGAGAATATATATCATCAA	100	2404
1042149	н/д	н/д	449885	449904	CTTGCCAGCCCAATGCTAGT	95	2405
1042181	н/д	н/д	450520	450539	CATAGCTAGAACAGCCTGCC	107	2406
1042213	н/д	н/д	451153	451172	CCCATAAAAACCCTCCAACC	102	2407

1042245	н/д	н/д	451542	451561	GCTAGGATAATTTTATGGCA	40	2408
1042277	н/д	н/д	451926	451945	TATACACACTTCACAGGGCA	56	2409
1042309	н/д	н/д	452223	452242	CAGAAGGAAACCAATCCCAC	80	2410
1042341	н/д	н/д	452473	452492	CAGTGTTTGCCTTATAGCCA	11	2411
1042373	н/д	н/д	452982	453001	AACTTGAGTACATTCATATG	72	2412
1042405	н/д	н/д	453799	453818	TGGAATATCTTTACAGTGCT	38	2413
1042437	н/д	н/д	454668	454687	CACTGAAATCAAGAATGCAA	81	2414
1042469	н/д	н/д	455287	455306	TGAATTACTTTCACAATTTT	73	2415
1042501	н/д	н/д	456214	456233	AACTCTGAACAAAAATATAA	151	2416
1042533	н/д	н/д	456961	456980	AGCCACACACTATAAATGAG	99	2417

Таблица 33

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040102	2217	2236	436936	436955	CCAGGCTTCCCTAAATGCAG	92	2418
1040134	3141	3160	45739	45741	ATTCCGTTTTCCTGCTCG	32	2419

			4	3	GC		
1040166	3890	3909	458143	458162	CTGCTCTGAACCCCCCCGGC	100	2420
1040198	4429	4448	458682	458701	TTGTCCATAGTCATGAACTA	78	2421
1040230	4739	4758	458992	459011	TTCATAATTCACATTCATCC	10	2422
1040262	5119	5138	459372	459391	GATGTGGTAAAAAGACCAAA	38	2423
1040294	5459	5478	459712	459731	ATATTTAAAAATTTCTCCCT	90	2424
1040326	5904	5923	460157	460176	CCTCTTACCATCAAAGGCTA	57	2425
1040358	6230	6249	460483	460502	GAGCTTTAACTATATAGCAC	44	2426
1040390	7045	7064	461298	461317	TTCGCCCTGACTAATTTCTT	25	2427
1040422	7450	7469	461703	461722	GGATGCTGCCACTTCCTGGT	66	2428
1040454	7968	7987	462221	462240	CCATGACAACCAACACAGCT	131	2429
1040486	8278	8297	462531	462550	CCAACCCAACACAATAGCAG	33	2430
1040518	8615	8634	462868	462887	ACTCATTGTTTCAACAGAGC	27	2431
1040550	9008	9027	463261	463280	CCCTTGTTACAAACACTTCG	65	2432
1040582	9369	9388	463622	463641	CCCTCCCGCCATTACACAGG	83	2433
1040614	9714	9733	463967	463986	TAGTGTCACCTAATACTTGG	59	2434
1040646	10212	10231	464465	464484	GGTGCAAAACATCATTCCTT	21	2435
1040678	10442	10461	46469	46471	CCATAAAATTCAATAAA	108	2436

			5	4	CAG		
1040710	н/д	н/д	13427	13446	ATAAGCTTTCTTTAAATGCA	9	2437
1040742	н/д	н/д	27656	27675	GTGTTCTTTCTTTAACAGTT	4	2438
1040774	н/д	н/д	42927	42946	CCCCCGTTCCAAATTATTCC	106	2439
1040806	н/д	н/д	74008	74027	GTTTTTATCCATTACAAGAG	22	2440
1040838	н/д	н/д	88730	88749	ACCCGCAATCAAATACTGCC	73	2441
1040870	н/д	н/д	111213	111232	CTAATGTGCCCTTAACATGG	95	2442
1040902	н/д	н/д	141663	141682	GCTCATAAAACCATGTGCTC	100	2443
1040934	н/д	н/д	170327	170346	GCTTGATTTTAAACTTTATA	40	2444
1040966	н/д	н/д	190544	190563	ACCCTCAAACGAATAGGCTC	145	2445
1040998	н/д	н/д	209796	209815	TCCACACAAGAATAATCTAC	86	2446
1041030	н/д	н/д	230401	230420	GCTAGGAAAATTTACCATAC	29	2447
1041062	н/д	н/д	255626	255645	GATTAAATAATTTAAGCACA	110	2448
1041094	н/д	н/д	271334	271353	TCTTGGGTTCCTTATATTAC	56	2449
1041126	н/д	н/д	290352	290371	TAGGTGTTTATTTAGAACCC	12	2450
1041158	н/д	н/д	319445	319464	TCATGCTTTCAAAACACAGT	11	2451
1041190	н/д	н/д	342628	342647	AATGAAATCATTTACTGAAC	85	2452
1041222	н/д	н/д	36846	36848	AGTGTAATACATTACTC	5	2453

			3	2	ATA		
1041254	н/д	н/д	387051	387070	GTATACAAAGATATAACCTG	76	2454
1041286	н/д	н/д	418439	418458	TGTTTGTTTTAAAATTAGGG	72	2455
1041318	н/д	н/д	437792	437811	GGTTAATTCATTACACACAG	3	2456
1041350	н/д	н/д	438237	438256	ACCTAAATAATAAGACATTA	141	2457
1041382	н/д	н/д	438532	438551	AGCCAGACAACTAAGGACAG	80	2458
1041414	н/д	н/д	439107	439126	TCAGATTGTATTAACCACGC	5	2459
1041446	н/д	н/д	439472	439491	TTGTTTTATTTTATCTGAAT	95	2460
1041478	н/д	н/д	440143	440162	GTACCCACCCCTAATTCATG	119	2461
1041510	н/д	н/д	440366	440385	TGGCTGCCTTCATTCTCAAG	106	2462
1041542	н/д	н/д	441188	441207	TGTGGCAAACACAGCTGGTG	45	2463
1041574	н/д	н/д	441611	441630	ATACTATATCACACTGCTTT	58	2464
1041606	н/д	н/д	442251	442270	GTTTTATATGCCATGGCTTT	58	2465
1041638	н/д	н/д	442691	442710	TGGAGGATATTAAGTGGATT	22	2466
1041670	н/д	н/д	443042	443061	TCTAGACTTTCATCAGCTGC	66	2467
1041702	н/д	н/д	443492	443511	TTACCAATACATTTTACAAC	72	2468
1041734	н/д	н/д	443917	443936	GGCATGTTCAATGTTGGCAA	16	2469
1041766	н/д	н/д	44431	44433	ACAGGGAAAACTGTTAG	7	2470

			4	3	GTG		
1041798	н/д	н/д	445240	445259	CTGGGTTTTTCTTACACATG	10	2471
1041830	н/д	н/д	445576	445595	CAGTCTTGTTTTACCTGTAG	6	2472
1041862	н/д	н/д	445791	445810	CTCCCATTTCCTTCACAAGA	53	2473
1041894	н/д	н/д	446044	446063	GTCACCTTCCTAATCTGACT	106	2474
1041926	н/д	н/д	446679	446698	CCTTTATAACTTTTCTTTCT	28	2475
1041958	н/д	н/д	446891	446910	GTTAGTAATCATTAAGTCAT	5	2476
1041990	н/д	н/д	447677	447696	CCCTGGTGCCAAAAGGGACT	100	2477
1042022	н/д	н/д	448475	448494	TCTTTAACCCCTCTTGCGCC	123	2478
1042054	н/д	н/д	448687	448706	TTTCTCTTACATCACAAACA	116	2479
1042086	н/д	н/д	449060	449079	TTGAGGGTTCCTAATGATAC	54	2480
1042118	н/д	н/д	449600	449619	AGTGAGAATATATATCATCA	122	2481
1042150	н/д	н/д	449916	449935	AATCTGATCATTGTAGGCAC	12	2482
1042182	н/д	н/д	450530	450549	TGGTGTGAACCATAGCTAGA	120	2483
1042214	н/д	н/д	451161	451180	ACCCCCCTCCCATAAAAACC	117	2484
1042246	н/д	н/д	451566	451585	GGTTTTACCCTTTCCTGCAC	90	2485
1042278	н/д	н/д	451931	451950	CACATTATACACACTTCACA	78	2486
1042310	н/д	н/д	45224	45226	TCATTAACAACATAAAC	74	2487

			4	3	TGA		
1042342	н/д	н/д	452495	452514	CATGGTACAGATAATTGTGA	57	2488
1042374	н/д	н/д	453018	453037	TACTGGATCCATACAAGGCA	33	2489
1042406	н/д	н/д	453800	453819	ATGGAATATCTTTACAGTGC	17	2490
1042438	н/д	н/д	454669	454688	CCACTGAAATCAAGAATGCA	121	2491
1042470	н/д	н/д	455290	455309	TCTTGAATTACTTTCACAAT	24	2492
1042502	н/д	н/д	456227	456246	GAGGACAACTAAAAACTCTG	105	2493
1042534	н/д	н/д	456962	456981	CAGCCACACACTATAAATGA	112	2494

Таблица 34

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040103	2218	2237	436937	436956	GCCAGGCTTCCCTAAATGCA	135	2495
1040135	3180	3199	457433	457452	TCGCCATTCTCAGAGAGCAT	79	2496
1040167	3909	3928	458162	458181	TGGGAACCCCAGGAGGACAC	54	2497
1040199	4484	4503	458737	458756	ATCTAATTCCTCATGTCACA	15	2498

1040231	4740	4759	458993	459012	GTTCATAATTCACATTCATC	8	2499
1040263	5161	5180	459414	459433	CAGAGTTTCTAAGAGCCCGC	38	2500
1040295	5460	5479	459713	459732	AATATTTAAAAATTTCTCCC	110	2501
1040327	5906	5925	460159	460178	TTCCTCTTACCATCAAAGGC	38	2502
1040359	6232	6251	460485	460504	ATGAGCTTTAACTATATAGC	31	2503
1040391	7049	7068	461302	461321	TCTTTTCGCCCTGACTAATT	32	2504
1040423	7495	7514	461748	461767	AAGAGGTGTGAAAGGTTCCG	27	2505
1040455	7969	7988	462222	462241	GCCATGACAACCAACACAGC	96	2506
1040487	8283	8302	462536	462555	GGAAACCAACCCAACACAAT	73	2507
1040519	8662	8681	462915	462934	ACTTTCAACCCTTCTCTGCT	53	2508
1040551	9010	9029	463263	463282	ATCCCTTGTTACAAACACTT	33	2509
1040583	9370	9389	463623	463642	TCCCTCCCGCCATTACACAG	94	2510
1040615	9719	9738	463972	463991	TGAGCTAGTGTCACCTAATA	12	2511
1040647	10213	10232	464466	464485	AGGTGCAAAACATCATTCCT	36	2512
1040679	10447	10466	464700	464719	AGGGACCATAAAATTCAATA	22	2513
1040711	н/д	н/д	14141	14160	CTCCTCCAAATTTATCTTCA	56	2514
1040743	н/д	н/д	28302	28321	CACAAAATACATTAAGTCCT	27	2515

1040775	н/д	н/д	43117	43136	TCCAGCAAAATATTTCTTTA	39	2516
1040807	н/д	н/д	74082	74101	TTGATCAACCAAAGATGGCT	39	2517
1040839	н/д	н/д	88777	88796	CCAATGGCTTTTTAACAGAT	27	2518
1040871	н/д	н/д	112988	113007	AACACATTAGATTATGAGTA	11	2519
1040903	н/д	н/д	141741	141760	AGGGTGTTATTTTAGAGTAA	13	2520
1040935	н/д	н/д	171157	171176	GCTGGAAAAGAATCTGAGCA	114	2521
1040967	н/д	н/д	190616	190635	GTTATATTATTTTATCCCTT	14	2522
1040999	н/д	н/д	209931	209950	GAAGATATCTTTTATGACAC	23	2523
1041031	н/д	н/д	231711	231730	CACAGTAGCCAAAAGCAGTC	95	2524
1041063	н/д	н/д	255652	255671	GTATATATTATTTAAAATGT	101	2525
1041095	н/д	н/д	273041	273060	AGCTGGTTTCTTTAGCCACC	81	2526
1041127	н/д	н/д	290740	290759	GACTGAAAAATACCCAGCCA	102	2527
1041159	н/д	н/д	322660	322679	TAGGCCTTATTTTATTCCAT	72	2528
1041191	н/д	н/д	342814	342833	TGAGCTTTTTAAAAACAGTT	4	2529
1041223	н/д	н/д	369251	369270	TTTCTTAGCCAAAGAGATAT	85	2530
1041255	н/д	н/д	387144	387163	TGTTCAATTTAAAAGCCTTG	5	2531
1041287	н/д	н/д	418795	418814	ATCTGCAAAGAATCTGCCCC	72	2532

1041319	н/д	н/д	437793	437812	AGGTTAATTCATTACACACA	5	2533
1041351	н/д	н/д	438241	438260	TCATACCTAAATAATAAGAC	102	2534
1041383	н/д	н/д	438533	438552	CAGCCAGACAACTAAGGACA	57	2535
1041415	н/д	н/д	439116	439135	CCTGACTTCTCAGATTGTAT	50	2536
1041447	н/д	н/д	439505	439524	ATTCAAACCATTAATTAGTT	73	2537
1041479	н/д	н/д	440144	440163	AGTACCCACCCCTAATTCAT	98	2538
1041511	н/д	н/д	440368	440387	AGTGGCTGCCTTCATTCTCA	52	2539
1041543	н/д	н/д	441206	441225	GACTCTGAACCTGTCACTTG	83	2540
1041575	н/д	н/д	441613	441632	CCATACTATATCACACTGCT	21	2541
1041607	н/д	н/д	442255	442274	CTCAGTTTTATATGCCATGG	44	2542
1041639	н/д	н/д	442692	442711	TTGGAGGATATTAAGTGGAT	14	2543
1041671	н/д	н/д	443043	443062	TTCTAGACTTTCATCAGCTG	102	2544
1041703	н/д	н/д	443494	443513	CTTTACCAATACATTTTACA	61	2545
1041735	н/д	н/д	443936	443955	ATTCATCGCCACCAAGCTCG	48	2546
1041767	н/д	н/д	444343	444362	ATCTATCACACCAATGCAAG	29	2547
1041799	н/д	н/д	445241	445260	GCTGGGTTTTTCTTACACAT	25	2548
1041831	н/д	н/д	445587	445606	AGTGAAATTCTCAGTCTTGT	37	2549

1041863	н/д	н/д	445806	445825	GTTGTTTAAATATGTCTCCC	8	2550
1041895	н/д	н/д	446045	446064	TGTCACCTTCCTAATCTGAC	51	2551
1041927	н/д	н/д	446680	446699	GCCTTTATAACTTTTCTTTC	11	2552
1041959	н/д	н/д	446892	446911	TGTTAGTAATCATTAAGTCA	12	2553
1041991	н/д	н/д	447705	447724	CCAAAAAATCTTCTTCCATG	45	2554
1042023	н/д	н/д	448476	448495	TTCTTTAACCCCTCTTGCGC	94	2555
1042055	н/д	н/д	448712	448731	CTTGGAATCATACTTTCTTC	55	2556
1042087	н/д	н/д	449061	449080	ATTGAGGGTTCCTAATGATA	46	2557
1042119	н/д	н/д	449602	449621	TCAGTGAGAATATATATCAT	98	2558
1042151	н/д	н/д	449921	449940	CAGATAATCTGATCATTGTA	45	2559
1042183	н/д	н/д	450531	450550	GTGGTGTGAACCATAGCTAG	97	2560
1042215	н/д	н/д	451169	451188	CCCCCCATACCCCCCTCCCA	92	2561
1042247	н/д	н/д	451567	451586	GGGTTTTACCCTTTCCTGCA	99	2562
1042279	н/д	н/д	451933	451952	GCCACATTATACACACTTCA	13	2563
1042311	н/д	н/д	452245	452264	GTCATTAACAACATAAACTG	21	2564
1042343	н/д	н/д	452496	452515	CCATGGTACAGATAATTGTG	105	2565
1042375	н/д	н/д	453045	453064	CTGATACATTTCTAGAATGA	28	2566

1042407	н/д	н/д	453852	453871	TCACAGTTTACATCTCAACA	28	2567
1042439	н/д	н/д	454686	454705	TAGAATTAAAATATACACCA	69	2568
1042471	н/д	н/д	455291	455310	GTCTTGAATTACTTTCACAA	9	2569
1042503	н/д	н/д	456245	456264	TGGACCAACCCTCCTTCTGA	81	2570
1042535	н/д	н/д	456967	456986	TCCCCCAGCCACACACTATA	102	2571

Таблица 35

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	1	138
1040104	2348	2367	437067	437086	TCAGGTAGCCGATGACAGGG	44	2572
1040136	3181	3200	457434	457453	TTCGCCATTCTCAGAGAGCA	57	2573
1040168	3937	3956	458190	458209	GCTGGGTTCCTGATGTTGAT	31	2574
1040200	4485	4504	458738	458757	AATCTAATTCCTCATGTCAC	21	2575
1040232	4741	4760	458994	459013	AGTTCATAATTCACATTCAT	13	2576
1040264	5162	5181	459415	459434	TCAGAGTTTCTAAGAGCCCG	17	2577
1040296	5477	5496	459730	459749	GCAGCCATCCAAGTAAGAAT	16	2578

1040328	5913	5932	460166	460185	GCCCGTATTCCTCTTACCAT	12	2579
1040360	6268	6287	460521	460540	GGAAGATCAACCAAACAAGG	46	2580
1040392	7061	7080	461314	461333	GTATTATTTTTTCTTTTCG	11	2581
1040424	7563	7582	461816	461835	CAGAGCAGTCAAAGTGCTGC	118	2582
1040456	7970	7989	462223	462242	AGCCATGACAACCAACACAG	63	2583
1040488	8289	8308	462542	462561	AAGAGAGGAAACCAACCCAA	50	2584
1040520	8663	8682	462916	462935	AACTTTCAACCCTTCTCTGC	37	2585
1040552	9040	9059	463293	463312	ATAATGAGTCCTGTTTGATT	20	2586
1040584	9377	9396	463630	463649	CCGGTGTTCCCTCCCGCCAT	85	2587
1040616	9772	9791	464025	464044	CAGAGAAAACCTGTGCACCG	71	2588
1040648	10214	10233	464467	464486	AAGGTGCAAAACATCATTCC	35	2589
1040680	10463	10482	464716	464735	AAGCACCATCAAAGAAAGGG	24	2590
1040712	н/д	н/д	14174	14193	ACCCAATTTCAAAGATCACT	29	2591
1040744	н/д	н/д	28305	28324	GTTCACAAAATACATTAAGT	6	2592
1040776	н/д	н/д	43918	43937	AGATCAATTCAAAGGCTCCT	62	2593
1040808	н/д	н/д	74369	74388	GATTTGTATTTTTAATTGAC	58	2594
1040840	н/д	н/д	89862	89881	TTGACATTTTAAAACAGCTC	40	2595

1040872	н/д	н/д	114285	114304	AAGCTTATCCAAAAACATTT	70	2596
1040904	н/д	н/д	143859	143878	CCCCTCAACCAAACTTTTAC	116	2597
1040936	н/д	н/д	172540	172559	TATTAATTTCATTACCATGA	92	2598
1040968	н/д	н/д	190768	190787	CCTAGAATACATTATTCCTC	56	2599
1041000	н/д	н/д	209947	209966	AGCATATTTTAAAGAAGAAG	76	2600
1041032	н/д	н/д	233011	233030	GTCCATACACCTTAATAAGT	29	2601
1041064	н/д	н/д	256096	256115	GATTACTTTTAAAAGCAACA	54	2602
1041096	н/д	н/д	273624	273643	CCTAAAAGAATTTATCCATA	96	2603
1041128	н/д	н/д	290841	290860	CTTGGCAAATTATTATCTGC	12	2604
1041160	н/д	н/д	322672	322691	GCTAAGAAAATATAGGCCTT	73	2605
1041192	н/д	н/д	343258	343277	GGCTTTATAGTCTAAGTTGC	7	2606
1041224	н/д	н/д	369453	369472	ACTTCAAACCTTTATCAGTT	3	2607
1041256	н/д	н/д	388260	388279	CAAACCCAAATTTAGCTCTG	41	2608
1041288	н/д	н/д	420471	420490	CCTTTAAGCCCTTAAAGCTG	110	2609
1041320	н/д	н/д	437794	437813	GAGGTTAATTCATTACACAC	5	2610
1041352	н/д	н/д	438248	438267	GGCCTTATCATACCTAAATA	61	2611
1041384	н/д	н/д	438538	438557	ACCAGCAGCCAGACAACTAA	66	2612

1041416	н/д	н/д	439148	439167	TACCCCAAGCCCAGCAGGTC	108	2613
1041448	н/д	н/д	439513	439532	CCAAAACAATTCAAACCATT	40	2614
1041480	н/д	н/д	440152	440171	TTTCTCCTAGTACCCACCCC	78	2615
1041512	н/д	н/д	440369	440388	AAGTGGCTGCCTTCATTCTC	44	2616
1041544	н/д	н/д	441287	441306	GGAACCTCAATTAAGTCCAG	38	2617
1041576	н/д	н/д	441615	441634	CACCATACTATATCACACTG	29	2618
1041608	н/д	н/д	442256	442275	CCTCAGTTTTATATGCCATG	6	2619
1041640	н/д	н/д	442706	442725	TTATGGCCTCAAACTTGGAG	53	2620
1041672	н/д	н/д	443046	443065	TCTTTCTAGACTTTCATCAG	33	2621
1041704	н/д	н/д	443496	443515	CACTTTACCAATACATTTTA	80	2622
1041736	н/д	н/д	443941	443960	TTAGGATTCATCGCCACCAA	19	2623
1041768	н/д	н/д	444346	444365	CCAATCTATCACACCAATGC	24	2624
1041800	н/д	н/д	445254	445273	TCCCACATTAAAAGCTGGGT	109	2625
1041832	н/д	н/д	445593	445612	TCTGCAAGTGAAATTCTCAG	66	2626
1041864	н/д	н/д	445849	445868	GTACATATCACCAAAAACAA	57	2627
1041896	н/д	н/д	446046	446065	ATGTCACCTTCCTAATCTGA	26	2628
1041928	н/д	н/д	446684	446703	AATAGCCTTTATAACTTTTC	18	2629

1041960	н/д	н/д	446894	446913	TGTGTTAGTAATCATTAAGT	19	2630
1041992	н/д	н/д	447708	447727	CTGCCAAAAAATCTTCTTCC	50	2631
1042024	н/д	н/д	448482	448501	TGCTGGTTCTTTAACCCCTC	40	2632
1042056	н/д	н/д	448729	448748	GCTGTTCAATCAAGCACCTT	76	2633
1042088	н/д	н/д	449072	449091	CTCAAAATATTATTGAGGGT	35	2634
1042120	н/д	н/д	449604	449623	TCTCAGTGAGAATATATATC	103	2635
1042152	н/д	н/д	449922	449941	TCAGATAATCTGATCATTGT	54	2636
1042184	н/д	н/д	450547	450566	CTTAGAATTAAATGCTGTGG	63	2637
1042216	н/д	н/д	451173	451192	GTCTCCCCCCATACCCCCCT	81	2638
1042248	н/д	н/д	451670	451689	AACTCCAAAGACACCACTCT	86	2639
1042280	н/д	н/д	451934	451953	AGCCACATTATACACACTTC	16	2640
1042312	н/д	н/д	452252	452271	TCTTAGAGTCATTAACAACA	15	2641
1042344	н/д	н/д	452506	452525	TGGGCTTGTTCCATGGTACA	42	2642
1042376	н/д	н/д	453046	453065	TCTGATACATTTCTAGAATG	36	2643
1042408	н/д	н/д	453854	453873	ACTCACAGTTTACATCTCAA	16	2644
1042440	н/д	н/д	454687	454706	GTAGAATTAAAATATACACC	17	2645
1042472	н/д	н/д	455293	455312	AGGTCTTGAATTACTTTCAC	7	2646

1042504	н/д	н/д	456246	456265	TTGGACCAACCCTCCTTCTG	114	2647
1042536	н/д	н/д	456983	457002	TTTGCAAACCTCCCTCTCCC	106	2648

Таблица 36

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040105	2350	2369	437069	437088	GCTCAGGTAGCCGATGACAG	84	2649
1040137	3185	3204	457438	457457	TCAGTTCGCCATTCTCAGAG	68	2650
1040169	3938	3957	458191	458210	AGCTGGGTTCCTGATGTTGA	45	2651
1040201	4488	4507	458741	458760	CAAAATCTAATTCCTCATGT	61	2652
1040233	4742	4761	458995	459014	TAGTTCATAATTCACATTCA	19	2653
1040265	5163	5182	459416	459435	CTCAGAGTTTCTAAGAGCCC	27	2654
1040297	5481	5500	459734	459753	AGTTGCAGCCATCCAAGTAA	26	2655
1040329	5914	5933	460167	460186	AGCCCGTATTCCTCTTACCA	22	2656
1040361	6269	6288	460522	460541	GGGAAGATCAACCAAACAAG	37	2657
1040393	7076	7095	46132	46134	GGTTTCTTATTAATAG	23	2658

			9	8	TATT		
1040425	7575	7594	461828	461847	ACAACCCTACTCCAGAGCAG	59	2659
1040457	7976	7995	462229	462248	AACAGTAGCCATGACAACCA	80	2660
1040489	8317	8336	462570	462589	TGCCAGAAACACAACACTGT	88	2661
1040521	8668	8687	462921	462940	CATGTAACTTTCAACCCTTC	28	2662
1040553	9050	9069	463303	463322	TTTTGTCCCCATAATGAGTC	47	2663
1040585	9393	9412	463646	463665	ACATGAAAAACTGAAGCCGG	67	2664
1040617	9815	9834	464068	464087	CCTGGGCCAGAAAACTGAAA	131	2665
1040649	10226	10245	464479	464498	TTTCTTTTCAATAAGGTGCA	14	2666
1040681	10476	10495	464729	464748	CTAGAAAACCTGCAAGCACC	32	2667
1040713	н/д	н/д	14562	14581	GCTGAATTTCAAACGCAGCA	96	2668
1040745	н/д	н/д	28358	28377	GCAGTAATTTAAAGTATGAA	35	2669
1040777	н/д	н/д	44806	44825	AACAAATTTTAAAGCTCTTT	36	2670
1040809	н/д	н/д	75467	75486	AGCATCAACCAAATTCAGTA	20	2671
1040841	н/д	н/д	91912	91931	CCCTGACCTATTTAACATAC	135	2672
1040873	н/д	н/д	114340	114359	CTGTTTAACCAAAAACATCT	85	2673
1040905	н/д	н/д	144629	144648	ATCACTAAACGATAGCACAA	102	2674
1040937	н/д	н/д	17269	17271	AACTCCTTTTAAATTG	111	2675

			5	4	AATT		
1040969	н/д	н/д	193065	193084	GGGATTAAATAATTATGTGC	13	2676
1041001	н/д	н/д	209950	209969	GCTAGCATATTTTAAAGAAG	138	2677
1041033	н/д	н/д	233976	233995	CCAGCATTTCAAAGAGCAAC	69	2678
1041065	н/д	н/д	256246	256265	GGCATGTTTATATAACAGCC	124	2679
1041097	н/д	н/д	273626	273645	TTCCTAAAAGAATTTATCCA	108	2680
1041129	н/д	н/д	291710	291729	GTTTCAATATTTTATGCAAA	3	2681
1041161	н/д	н/д	322739	322758	GCAGTAATAATTTAGCCAAA	5	2682
1041193	н/д	н/д	343540	343559	GCTATTAGACAATATAGAGT	2	2683
1041225	н/д	н/д	369454	369473	CACTTCAAACCTTTATCAGT	30	2684
1041257	н/д	н/д	389567	389586	AATCCTTTAATTTAACAACC	111	2685
1041289	н/д	н/д	423903	423922	CCATGAAGAATTTAACCTCA	90	2686
1041321	н/д	н/д	437795	437814	GGAGGTTAATTCATTACACA	6	2687
1041353	н/д	н/д	438249	438268	TGGCCTTATCATACCTAAAT	80	2688
1041385	н/д	н/д	438553	438572	ATTGATCACCCCAGCACCAG	88	2689
1041417	н/д	н/д	439149	439168	TTACCCCAAGCCCAGCAGGT	95	2690
1041449	н/д	н/д	439514	439533	CCCAAAACAATTCAAACCAT	69	2691
1041481	н/д	н/д	44015	44017	ATTTTCTTTCTCCTAGT	69	2692

			8	7	ACC		
1041513	н/д	н/д	440406	440425	AGAGGCTGCCAGGCCTGGGA	106	2693
1041545	н/д	н/д	441288	441307	TGGAACCTCAATTAAGTCCA	75	2694
1041577	н/д	н/д	441617	441636	ACCACCATACTATATCACAC	37	2695
1041609	н/д	н/д	442257	442276	CCCTCAGTTTTATATGCCAT	17	2696
1041641	н/д	н/д	442708	442727	ACTTATGGCCTCAAACTTGG	63	2697
1041673	н/д	н/д	443057	443076	AAGTTCAGCCTTCTTTCTAG	28	2698
1041705	н/д	н/д	443498	443517	AGCACTTTACCAATACATTT	46	2699
1041737	н/д	н/д	443961	443980	ACTATCTATTTTTTGATACA	63	2700
1041769	н/д	н/д	444350	444369	GTAACCAATCTATCACACCA	20	2701
1041801	н/д	н/д	445255	445274	ATCCCACATTAAAAGCTGGG	121	2702
1041833	н/д	н/д	445608	445627	GCATTCTTAACTTTGTCTGC	47	2703
1041865	н/д	н/д	445874	445893	GTGCTATGTCTATATACACA	71	2704
1041897	н/д	н/д	446067	446086	GGGCTCATAATTATTTTTTA	103	2705
1041929	н/д	н/д	446685	446704	GAATAGCCTTTATAACTTTT	12	2706
1041961	н/д	н/д	446928	446947	TCAGTTATTTTCTCTCCACT	9	2707
1041993	н/д	н/д	447709	447728	CCTGCCAAAAAATCTTCTTC	127	2708
1042025	н/д	н/д	44848	44850	TTGCTGGTTCTTTAAC	31	2709

			3	2	CCCT		
1042057	н/д	н/д	448731	448750	CGGCTGTTCAATCAAGCACC	85	2710
1042089	н/д	н/д	449073	449092	CCTCAAAATATTATTGAGGG	153	2711
1042121	н/д	н/д	449627	449646	TGAAGAAATCTCACTGAGGG	149	2712
1042153	н/д	н/д	449929	449948	AGATTATTCAGATAATCTGA	125	2713
1042185	н/д	н/д	450548	450567	CCTTAGAATTAAATGCTGTG	84	2714
1042217	н/д	н/д	451193	451212	TCCTCGATACTAACCCCTTC	93	2715
1042249	н/д	н/д	451674	451693	TCAAAACTCCAAAGACACCA	67	2716
1042281	н/д	н/д	451935	451954	GAGCCACATTATACACACTT	30	2717
1042313	н/д	н/д	452254	452273	CCTCTTAGAGTCATTAACAA	62	2718
1042345	н/д	н/д	452531	452550	AGTAGGATCCAAAGGCATGA	29	2719
1042377	н/д	н/д	453048	453067	GTTCTGATACATTTCTAGAA	37	2720
1042409	н/д	н/д	453856	453875	GAACTCACAGTTTACATCTC	53	2721
1042441	н/д	н/д	454688	454707	TGTAGAATTAAAATATACAC	95	2722
1042473	н/д	н/д	455314	455333	TGAGTCCCTAAAACTGGATT	112	2723
1042505	н/д	н/д	456275	456294	TCCTTTCTAGATGTAGTAGA	25	2724
1042537	н/д	н/д	456984	457003	GTTTGCAAACCTCCCTCTCC	101	2725

Таблица 37

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными

PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040106	2686	2705	437405	437424	GGAGCCTTTCATGAAGTAGG	28	2726
1040138	3195	3214	457448	457467	TCTGGAAACTTCAGTTCGCC	91	2727
1040170	3984	4003	458237	458256	TTAACTTTCCAAATCTGCCA	21	2728
1040202	4491	4510	458744	458763	CTTCAAAATCTAATTCCTCA	43	2729
1040234	4745	4764	458998	459017	TACTAGTTCATAATTCACAT	29	2730
1040266	5164	5183	459417	459436	TCTCAGAGTTTCTAAGAGCC	28	2731
1040298	5494	5513	459747	459766	ATTTGTTCAGTTTAGTTGCA	10	2732
1040330	5934	5953	460187	460206	GAGAACAAAGTCTATGTGGC	19	2733
1040362	6304	6323	460557	460576	GGCTCCTTCCCTCCAGCCCT	115	2734
1040394	7078	7097	461331	461350	TTGGTTTCTTATTAATAGTA	11	2735
1040426	7579	7598	461832	461851	TTGTACAACCCTACTCCAGA	78	2736
1040458	7985	8004	462238	462257	GGTTCATGAAACAGTAGCCA	93	2737
1040490	8319	8338	46257	46259	TATGCCAGAAACACAAC	86	2738

			2	1	ACT		
1040522	8669	8688	462922	462941	ACATGTAACTTTCAACCCTT	29	2739
1040554	9051	9070	463304	463323	TTTTTGTCCCCATAATGAGT	34	2740
1040586	9396	9415	463649	463668	GGGACATGAAAAACTGAAGC	22	2741
1040618	9830	9849	464083	464102	AGGATTTACCCCACTCCTGG	82	2742
1040650	10228	10247	464481	464500	ATTTTCTTTTCAATAAGGTG	17	2743
1040682	10481	10500	464734	464753	TCTACCTAGAAAACCTGCAA	44	2744
1040714	н/д	н/д	14865	14884	CTCACATTTTAAAGAGTCTG	41	2745
1040746	н/д	н/д	29049	29068	TCACTGAACCCTTATTTTTT	30	2746
1040778	н/д	н/д	46649	46668	ACTAGAAAAGCCACCCTTCT	129	2747
1040810	н/д	н/д	76238	76257	AGTCTGTATATTTATATTTA	47	2748
1040842	н/д	н/д	92036	92055	CCTTTGTTTTAAAATAGGTA	122	2749
1040874	н/д	н/д	114410	114429	AATGCCAAAGATATACGCCA	6	2750
1040906	н/д	н/д	145082	145101	AGTTAATATCCTTAATACAA	44	2751
1040938	н/д	н/д	173470	173489	AAGTACTATCATTATTGCAT	113	2752
1040970	н/д	н/д	193239	193258	TTCCCCTTATTTTATTCATA	63	2753
1041002	н/д	н/д	210713	210732	TTCCTTCTAGATTAAAGACT	62	2754
1041034	н/д	н/д	23426	23428	AACACAATTTAAATTGA	127	2755

			5	4	GTT		
1041066	н/д	н/д	256364	256383	CCTAAGTACCCTTAATTTTT	65	2756
1041098	н/д	н/д	273876	273895	TGTCTATTTCAAAGAAGCGA	80	2757
1041130	н/д	н/д	292765	292784	CACACAATTCAAAACTTGAA	93	2758
1041162	н/д	н/д	322761	322780	AGCAGAATCTAAATCGAACA	22	2759
1041194	н/д	н/д	343565	343584	CGTGTTTTTATTTAACAATA	2	2760
1041226	н/д	н/д	369541	369560	ATTTCTTATATTTATGGGCT	3	2761
1041258	н/д	н/д	391393	391412	TATAGTAGTATTTATAGCTC	28	2762
1041290	н/д	н/д	424357	424376	ACCCCATTTCAAAGACAAGG	59	2763
1041322	н/д	н/д	437796	437815	TGGAGGTTAATTCATTACAC	12	2764
1041354	н/д	н/д	438250	438269	TTGGCCTTATCATACCTAAA	34	2765
1041386	н/д	н/д	438574	438593	GTGCCCAGCCCTTCCACCTG	55	2766
1041418	н/д	н/д	439153	439172	GACTTTACCCCAAGCCCAGC	98	2767
1041450	н/д	н/д	439516	439535	TGCCCAAAACAATTCAAACC	94	2768
1041482	н/д	н/д	440163	440182	AGTTCATTTTCTTTCTCCTA	5	2769
1041514	н/д	н/д	440419	440438	GTCTGGTTTCTGCAGAGGCT	42	2770
1041546	н/д	н/д	441292	441311	CCTTTGGAACCTCAATTAAG	89	2771
1041578	н/д	н/д	44162	44164	TGTCACCACCATACTATA	26	2772

			1	0	TC		
1041610	н/д	н/д	442258	442277	CCCCTCAGTTTTATATGCCA	45	2773
1041642	н/д	н/д	442717	442736	GCGCCACAGACTTATGGCCT	142	2774
1041674	н/д	н/д	443092	443111	GGCAGGGTAAAAATGGCTTA	52	2775
1041706	н/д	н/д	443499	443518	GAGCACTTTACCAATACATT	23	2776
1041738	н/д	н/д	443965	443984	ACCAACTATCTATTTTTTGA	51	2777
1041770	н/д	н/д	444351	444370	TGTAACCAATCTATCACACC	30	2778
1041802	н/д	н/д	445261	445280	ACACAAATCCCACATTAAAA	92	2779
1041834	н/д	н/д	445611	445630	TGGGCATTCTTAACTTTGTC	28	2780
1041866	н/д	н/д	445897	445916	TTGTATATTTCAATCTTAGA	26	2781
1041898	н/д	н/д	446071	446090	TTCTGGGCTCATAATTATTT	52	2782
1041930	н/д	н/д	446687	446706	TAGAATAGCCTTTATAACTT	33	2783
1041962	н/д	н/д	446929	446948	TTCAGTTATTTTCTCTCCAC	16	2784
1041994	н/д	н/д	447710	447729	TCCTGCCAAAAAATCTTCTT	118	2785
1042026	н/д	н/д	448513	448532	ACTCCCTACACTGTAGCAAC	97	2786
1042058	н/д	н/д	448749	448768	AATGGTATCCCATTCTTCCG	63	2787
1042090	н/д	н/д	449075	449094	GGCCTCAAAATATTATTGAG	107	2788
1042122	н/д	н/д	44964	44966	TTAACTGATCATTAACCG	49	2789

			9	8	TT		
1042154	н/д	н/д	449930	449949	AAGATTATTCAGATAATCTG	178	2790
1042186	н/д	н/д	450550	450569	GGCCTTAGAATTAAATGCTG	145	2791
1042218	н/д	н/д	451194	451213	CTCCTCGATACTAACCCCTT	118	2792
1042250	н/д	н/д	451676	451695	TCTCAAAACTCCAAAGACAC	80	2793
1042282	н/д	н/д	451937	451956	GTGAGCCACATTATACACAC	69	2794
1042314	н/д	н/д	452263	452282	TCTTGCAAACCTCTTAGAGT	74	2795
1042346	н/д	н/д	452544	452563	ATTGACTGAAATAAGTAGGA	16	2796
1042378	н/д	н/д	453050	453069	TAGTTCTGATACATTTCTAG	47	2797
1042410	н/д	н/д	453883	453902	CATATTATCTCCAAATAAGC	124	2798
1042442	н/д	н/д	454701	454720	GGTCTATGAGAATTGTAGAA	32	2799
1042474	н/д	н/д	455315	455334	CTGAGTCCCTAAAACTGGAT	78	2800
1042506	н/д	н/д	456290	456309	AGTCAATTTCCAATGTCCTT	21	2801
1042538	н/д	н/д	456985	457004	AGTTTGCAAACCTCCCTCTC	117	2802

Таблица 38

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040107	2687	2706	437406	437425	TGGAGCCTTTCATGAAGTAG	23	2803
1040139	3196	3215	457449	457468	CTCTGGAAACTTCAGTTCGC	87	2804
1040171	3985	4004	458238	458257	GTTAACTTTCCAAATCTGCC	23	2805
1040203	4493	4512	458746	458765	ATCTTCAAAATCTAATTCCT	45	2806
1040235	4746	4765	458999	459018	ATACTAGTTCATAATTCACA	35	2807
1040267	5172	5191	459425	459444	AAGAAAATTCTCAGAGTTTC	56	2808
1040299	5502	5521	459755	459774	AGTCAGGTATTTGTTCAGTT	5	2809
1040331	5952	5971	460205	460224	GTAAATAGTGATATTAATGA	53	2810
1040363	6365	6384	460618	460637	GCTCCCCGCCCCAGCACTCA	102	2811
1040395	7081	7100	461334	461353	TTGTTGGTTTCTTATTAATA	16	2812
1040427	7580	7599	461833	461852	ATTGTACAACCCTACTCCAG	70	2813
1040459	7987	8006	462240	462259	GTGGTTCATGAAACAGTAGC	88	2814
1040491	8321	8340	462574	462593	CCTATGCCAGAAACACAACA	72	2815
1040523	8683	8702	46293	46295	CTATATACAAAAAAACA	121	2816

			6	5	TGT		
1040555	9099	9118	463352	463371	CCCCCATTTAAATGAGGTGT	141	2817
1040587	9424	9443	463677	463696	CAGTTGAACCATTTGTATGC	22	2818
1040619	9842	9861	464095	464114	TGCACTAACTAAAGGATTTA	46	2819
1040651	10229	10248	464482	464501	AATTTTCTTTTCAATAAGGT	93	2820
1040683	10482	10501	464735	464754	TTCTACCTAGAAAACCTGCA	41	2821
1040715	н/д	н/д	16686	16705	CTCGAAAAACATATCCCCCA	52	2822
1040747	н/д	н/д	29088	29107	TGGTAATTTTAAAATATGGG	15	2823
1040779	н/д	н/д	48578	48597	GTGTTAATTCAAAAAATTTC	119	2824
1040811	н/д	н/д	76251	76270	TGCATACAAATTTAGTCTGT	21	2825
1040843	н/д	н/д	93032	93051	TCTAGATTACAAACCATCCT	110	2826
1040875	н/д	н/д	114768	114787	TTTCATTTTATTTAAGCCAA	20	2827
1040907	н/д	н/д	146636	146655	AAGATGTTTTAAAATCTGAC	107	2828
1040939	н/д	н/д	174742	174761	GTACTTGTTCCTTAACCAAG	149	2829
1040971	н/д	н/д	193345	193364	TCAGTTTACCTTTAATGGAA	30	2830
1041003	н/д	н/д	211774	211793	TGCTCAATATTTTAAACATT	44	2831
1041035	н/д	н/д	234289	234308	GTCGGATAAATTTATCCACA	131	2832
1041067	н/д	н/д	25654	25656	TTAGCAAACATTTATGA	45	2833

			4	3	GCA		
1041099	н/д	н/д	274538	274557	CTTCCAATCCATTACATCTT	81	2834
1041131	н/д	н/д	293124	293143	CCTTCCAACCCTTAGCCTTT	12	2835
1041163	н/д	н/д	323168	323187	AGCCAAAAACCCATGGACCA	120	2836
1041195	н/д	н/д	343967	343986	ACAGTAATCTTTTATACAAG	19	2837
1041227	н/д	н/д	369669	369688	TTCCCGAACCCTTAAGGATA	99	2838
1041259	н/д	н/д	391405	391424	AGTTGACACCTTTATAGTAG	4	2839
1041291	н/д	н/д	424646	424665	GTCTTAAAACTATTCACTGT	81	2840
1041323	н/д	н/д	437820	437839	ATAACTAGCCCCACTCTCCA	98	2841
1041355	н/д	н/д	438251	438270	GTTGGCCTTATCATACCTAA	21	2842
1041387	н/д	н/д	438878	438897	GCTGCCTTCCATCTGTTTTT	90	2843
1041419	н/д	н/д	439154	439173	TGACTTTACCCCAAGCCCAG	109	2844
1041451	н/д	н/д	439554	439573	GAGACAAGAAACACTGTCTC	153	2845
1041483	н/д	н/д	440171	440190	CTCAAGGTAGTTCATTTTCT	10	2846
1041515	н/д	н/д	440723	440742	GCCTACAATCCCAGCTTTAG	88	2847
1041547	н/д	н/д	441337	441356	GAGAAAACCCCTCAGGAAGG	115	2848
1041579	н/д	н/д	441623	441642	TCTGTCACCACCATACTATA	57	2849
1041611	н/д	н/д	44226	44228	CTAAACACCCCTCAGTTT	100	2850

			5	4	TA		
1041643	н/д	н/д	44272 2	44274 1	TGGATGCGCCACAGACT TAT	59	2851
1041675	н/д	н/д	44309 3	44311 2	AGGCAGGGTAAAAATGG CTT	66	2852
1041707	н/д	н/д	44350 2	44352 1	CCAGAGCACTTTACCAA TAC	30	2853
1041739	н/д	н/д	44396 6	44398 5	CACCAACTATCTATTTTT TG	47	2854
1041771	н/д	н/д	44435 5	44437 4	CAGTTGTAACCAATCTAT CA	22	2855
1041803	н/д	н/д	44526 7	44528 6	CTCCTAACACAAATCCC ACA	124	2856
1041835	н/д	н/д	44562 5	44564 4	CGAAATTATTAAATTGG GCA	36	2857
1041867	н/д	н/д	44589 9	44591 8	GATTGTATATTTCAATCT TA	55	2858
1041899	н/д	н/д	44608 6	44610 5	ACAACACCGACTCACTT CTG	41	2859
1041931	н/д	н/д	44670 8	44672 7	TCAAACACCCTAAGCAG TAA	74	2860
1041963	н/д	н/д	44693 0	44694 9	CTTCAGTTATTTTCTCTC CA	10	2861
1041995	н/д	н/д	44771 1	44773 0	ATCCTGCCAAAAAATCT TCT	100	2862
1042027	н/д	н/д	44851 7	44853 6	CCTTACTCCCTACACTGT AG	99	2863
1042059	н/д	н/д	44877 0	44878 9	ATGTTCTTCCCCATCTCC AT	36	2864
1042091	н/д	н/д	44907 6	44909 5	CGGCCTCAAAATATTATT GA	165	2865
1042123	н/д	н/д	44966 9	44968 8	GATATAAACATTCTTAA AGG	92	2866
1042155	н/д	н/д	44993	44995	GGAAGATTATTCAGATA	24	2867

			2	1	ATC		
1042187	н/д	н/д	450551	450570	AGGCCTTAGAATTAAATGCT	137	2868
1042219	н/д	н/д	451198	451217	CAGTCTCCTCGATACTAACC	67	2869
1042251	н/д	н/д	451677	451696	ATCTCAAAACTCCAAAGACA	87	2870
1042283	н/д	н/д	451938	451957	TGTGAGCCACATTATACACA	69	2871
1042315	н/д	н/д	452264	452283	CTCTTGCAAACCTCTTAGAG	99	2872
1042347	н/д	н/д	452571	452590	TCCTGCTACCCCCCAACAGT	124	2873
1042379	н/д	н/д	453088	453107	TTCATCTTCTTTGTTTCCTT	25	2874
1042411	н/д	н/д	453892	453911	AACAAAATACATATTATCTC	99	2875
1042443	н/д	н/д	454927	454946	CCGTTTCTACAGAAATTTAA	78	2876
1042475	н/д	н/д	455316	455335	TCTGAGTCCCTAAAACTGGA	90	2877
1042507	н/д	н/д	456620	456639	CCCAGCCCCTAAAAGGATGC	118	2878
1042539	н/д	н/д	457035	457054	AGGTATGAACTCACACAGAC	63	2879

Таблица 39

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO

994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040108	2725	2744	437444	437463	TTCCACCTTCTTTAGCTCCC	67	2880
1040140	3212	3231	457465	457484	CAGGCAATCCCATTTTCTCT	84	2881
1040172	4000	4019	458253	458272	ATGTTCTTTTAAATGGTTAA	15	2882
1040204	4494	4513	458747	458766	CATCTTCAAAATCTAATTCC	66	2883
1040236	4749	4768	459002	459021	CACATACTAGTTCATAATTC	20	2884
1040268	5188	5207	459441	459460	TCTCTCAATGAATCTGAAGA	26	2885
1040300	5514	5533	459767	459786	GGGTAAAAGAAAAGTCAGGT	10	2886
1040332	5954	5973	460207	460226	TTGTAAATAGTGATATTAAT	74	2887
1040364	6439	6458	460692	460711	CTGCGGTTCCTCCCCCGGGT	124	2888
1040396	7117	7136	461370	461389	ATATATTTAGAAATCCCTAG	82	2889
1040428	7581	7600	461834	461853	AATTGTACAACCCTACTCCA	98	2890
1040460	8014	8033	462267	462286	GCAACAGACCAGTCTGTTGA	113	2891
1040492	8323	8342	462576	462595	TCCCTATGCCAGAAACACAA	70	2892
1040524	8684	8703	462937	462956	TCTATATACAAAAAAACATG	103	2893
1040556	9100	9119	463353	463372	CCCCCCATTTAAATGAGGTG	114	2894
1040588	9426	9445	463679	463698	TACAGTTGAACCATTTGTAT	67	2895

1040620	9862	9881	464115	464134	GCACAGGTATCAAGTTCAAA	17	2896
1040652	10235	10254	464488	464507	ACTTAAAATTTTCTTTTCAA	109	2897
1040684	10493	10512	464746	464765	AATGAAATAATTTCTACCTA	55	2898
1040716	н/д	н/д	16822	16841	GGCACATTTTAAAAAGAAGC	23	2899
1040748	н/д	н/д	30745	30764	TGTTTGCTATTTTAAGAGCC	24	2900
1040780	н/д	н/д	48620	48639	GCTAGTAAAATTTAGGGCAG	36	2901
1040812	н/д	н/д	76786	76805	TCTGAAAAACCTCTTCCTCT	60	2902
1040844	н/д	н/д	93297	93316	GATGCATTTCATTACTGCTT	41	2903
1040876	н/д	н/д	114844	114863	ATGTAATATTAAATAGCATC	70	2904
1040908	н/д	н/д	148861	148880	AGGTAATTTCAAAGCTTCCA	4	2905
			149972	149991			
1040940	н/д	н/д	175616	175635	CTTTCAATTCCTTAAAAGGA	101	2906
1040972	н/д	н/д	195063	195082	ACACACAAAGAATGAACCAT	57	2907
1041004	н/д	н/д	212966	212985	ATCCTAATTCAAAAACTAGT	131	2908
1041036	н/д	н/д	235568	235587	AGCCATAAAACCATGCGGTT	91	2909
1041068	н/д	н/д	256941	256960	TTACCCAAATTATCACTGTA	47	2910
1041100	н/д	н/д	274711	274730	GGACTTAACCCTTACTCCAA	84	2911

1041132	н/д	н/д	293412	293431	TGTTAGCTATTTTATATGGA	2	2912
1041164	н/д	н/д	323174	323193	TTACACAGCCAAAAACCCAT	100	2913
1041196	н/д	н/д	344505	344524	TGAGTAATTTAAAATGCCCA	43	2914
1041228	н/д	н/д	369876	369895	AAGGTCTGCCTTTAACATTT	14	2915
1041260	н/д	н/д	392003	392022	GTAAAATTTCTTTATGTGTG	4	2916
1041292	н/д	н/д	424647	424666	AGTCTTAAAACTATTCACTG	78	2917
1041324	н/д	н/д	437831	437850	TCAAGGACTCCATAACTAGC	111	2918
1041356	н/д	н/д	438263	438282	GCTGATCTATCTGTTGGCCT	58	2919
1041388	н/д	н/д	438882	438901	TAGGGCTGCCTTCCATCTGT	51	2920
1041420	н/д	н/д	439156	439175	GCTGACTTTACCCCAAGCCC	100	2921
1041452	н/д	н/д	439834	439853	AATGCTCAAAAAAGCCAGAC	54	2922
1041484	н/д	н/д	440190	440209	CTGTGAAGAGTCAACTTTGC	65	2923
1041516	н/д	н/д	440724	440743	CGCCTACAATCCCAGCTTTA	93	2924
1041548	н/д	н/д	441358	441377	GGAAGATTCTTCAGGCTAGG	11	2925
1041580	н/д	н/д	441624	441643	GTCTGTCACCACCATACTAT	34	2926
1041612	н/д	н/д	442271	442290	CCCAAACTAAACACCCCTCA	97	2927
1041644	н/д	н/д	442787	442806	AGCCCCATCCTTCTTTTGAG	88	2928

1041676	н/д	н/д	443103	443122	CGAGGATTACAGGCAGGGTA	15	2929
1041708	н/д	н/д	443511	443530	CGTGTCAACCCAGAGCACTT	120	2930
1041740	н/д	н/д	443969	443988	AGTCACCAACTATCTATTTT	53	2931
1041772	н/д	н/д	444356	444375	TCAGTTGTAACCAATCTATC	20	2932
1041804	н/д	н/д	445269	445288	GCCTCCTAACACAAATCCCA	93	2933
1041836	н/д	н/д	445626	445645	GCGAAATTATTAAATTGGGC	50	2934
1041868	н/д	н/д	445900	445919	TGATTGTATATTTCAATCTT	114	2935
1041900	н/д	н/д	446090	446109	GGAGACAACACCGACTCACT	81	2936
1041932	н/д	н/д	446710	446729	TTTCAAACACCCTAAGCAGT	92	2937
1041964	н/д	н/д	446938	446957	GAATCACACTTCAGTTATTT	19	2938
1041996	н/д	н/д	447713	447732	CCATCCTGCCAAAAAATCTT	111	2939
1042028	н/д	н/д	448519	448538	CCCCTTACTCCCTACACTGT	95	2940
1042060	н/д	н/д	448773	448792	CCCATGTTCTTCCCCATCTC	70	2941
1042092	н/д	н/д	449077	449096	CCGGCCTCAAAATATTATTG	114	2942
1042124	н/д	н/д	449672	449691	AAGGATATAAACATTCTTAA	73	2943
1042156	н/д	н/д	449935	449954	AGCGGAAGATTATTCAGATA	18	2944
1042188	н/д	н/д	450567	450586	CCAAATCTCCAAAGACAGGC	54	2945

1042220	н/д	н/д	451224	451243	ACTGGTGCCCAAATGTCTAT	54	2946
1042252	н/д	н/д	451679	451698	GCATCTCAAAACTCCAAAGA	31	2947
1042284	н/д	н/д	451940	451959	TGTGTGAGCCACATTATACA	86	2948
1042316	н/д	н/д	452275	452294	CTCCATAGATCCTCTTGCAA	106	2949
1042348	н/д	н/д	452589	452608	AAGAGATGAACTAAGCATTC	52	2950
1042380	н/д	н/д	453101	453120	GTTGCTTTTCTACTTCATCT	21	2951
1042412	н/д	н/д	453897	453916	TCTAGAACAAAATACATATT	131	2952
1042444	н/д	н/д	455045	455064	ATCCATGAAGCCAGGCATGG	165	2953
1042476	н/д	н/д	455318	455337	CATCTGAGTCCCTAAAACTG	93	2954
1042508	н/д	н/д	456623	456642	GTCCCCAGCCCCTAAAAGGA	101	2955
1042540	н/д	н/д	457036	457055	CAGGTATGAACTCACACAGA	56	2956

Таблица 40

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
1040109	2741	2760	43746	43747	CTTCTGTTTTTAAGTCTT	30	2957

			0	9	CC		
1040141	3213	3232	457466	457485	GCAGGCAATCCCATTTTCTC	78	2958
1040173	4010	4029	458263	458282	GGAGAGAAAAATGTTCTTTT	5	2959
1040205	4497	4516	458750	458769	GCTCATCTTCAAAATCTAAT	9	2960
1040237	4758	4777	459011	459030	ATTTATTGTCACATACTAGT	76	2961
1040269	5216	5235	459469	459488	CACATATATAAATGTCTTTA	28	2962
1040301	5533	5552	459786	459805	GAAAGTACTATTTTCAATGG	27	2963
1040333	5959	5978	460212	460231	ATGAGTTGTAAATAGTGATA	22	2964
1040365	6440	6459	460693	460712	ACTGCGGTTCCTCCCCCGGG	111	2965
1040397	7126	7145	461379	461398	AGTCATTTTATATATTTAGA	58	2966
1040429	7601	7620	461854	461873	GAAATCCAAACATTCCTTGA	51	2967
1040461	8061	8080	462314	462333	GCCCTGTTTTCACCTGGTGC	57	2968
1040493	8325	8344	462578	462597	TTTCCCTATGCCAGAAACAC	63	2969
1040525	8685	8704	462938	462957	TTCTATATACAAAAAAACAT	107	2970
1040557	9101	9120	463354	463373	TCCCCCCATTTAAATGAGGT	145	2971
1040589	9439	9458	463692	463711	CACTTAATTTTAATACAGTT	44	2972
1040621	9883	9902	464136	464155	GCAGTATTCACAGAACTGAA	61	2973
1040653	10237	10256	46449	46450	GCACTTAAAATTTTCTTT	17	2974

			0	9	TC		
1040685	10507	10526	464760	464779	TGTTTTATTATAATAATGAA	157	2975
1040717	н/д	н/д	17529	17548	ACATCAAAACGATTTCTACT	25	2976
1040749	н/д	н/д	31007	31026	AACCAAAACCAAAAGCCTCT	51	2977
1040781	н/д	н/д	48839	48858	AATCTAAAATACATCTGCAT	103	2978
1040813	н/д	н/д	77220	77239	CAGTTTATTTAAAGATATAA	119	2979
1040845	н/д	н/д	94390	94409	ATCAGTAAAGAATTGATGTC	115	2980
1040877	н/д	н/д	114917	114936	CTTCATAAAATTCCATTCTG	26	2981
1040909	н/д	н/д	148914	148933	GCTTTCATAATATAACAACC	6	2982
			150025	150044			
1040941	н/д	н/д	176494	176513	ATCAACAAAATTATGTATGG	124	2983
1040973	н/д	н/д	195332	195351	GGAAACAACCAAAGTTTTTT	58	2984
1041005	н/д	н/д	213451	213470	CTGTAGTTTTAAAAGTGCCT	15	2985
1041037	н/д	н/д	236934	236953	ACCATATTTCTTTAGAAGGT	70	2986
1041069	н/д	н/д	257007	257026	GTGACCAAAATACATATACT	47	2987
1041101	н/д	н/д	274862	274881	ACTGGATTTATTTAAGTCTT	96	2988
1041133	н/д	н/д	294752	294771	GAGTCTTGCCCTTAAGAAGC	4	2989
1041165	н/д	н/д	32369	32371	TTGATATTTCAAAAGAG	45	2990

			1	0	CTA		
1041197	н/д	н/д	344706	344725	ATGTAAATATTTTAGCACAG	3	2991
1041229	н/д	н/д	370271	370290	GACTAATTTTAAAATATGCT	36	2992
1041261	н/д	н/д	392692	392711	GAGATAAAAATTATGTAGTT	86	2993
1041293	н/д	н/д	425116	425135	TGGGATAATATTTATAAGTG	43	2994
1041325	н/д	н/д	437884	437903	ATCTTAATCACAGAATTCAA	46	2995
1041357	н/д	н/д	438268	438287	TGTCTGCTGATCTATCTGTT	14	2996
1041389	н/д	н/д	438883	438902	TTAGGGCTGCCTTCCATCTG	58	2997
1041421	н/д	н/д	439158	439177	CAGCTGACTTTACCCCAAGC	77	2998
1041453	н/д	н/д	439844	439863	GCATTTAAGAAATGCTCAAA	132	2999
1041485	н/д	н/д	440217	440236	GTTTATTTTCCATGTGTCAC	2	3000
1041517	н/д	н/д	440772	440791	CTCCCCAAGAACAGAAGAGG	149	3001
1041549	н/д	н/д	441359	441378	AGGAAGATTCTTCAGGCTAG	17	3002
1041581	н/д	н/д	441646	441665	AGACCCAAATCCGCACCCCT	134	3003
1041613	н/д	н/д	442273	442292	TCCCCAAACTAAACACCCCT	106	3004
1041645	н/д	н/д	442814	442833	TACTTCCTACCCAAGGAGGA	124	3005
1041677	н/д	н/д	443114	443133	GGATTCCACCCCGAGGATTA	120	3006
1041709	н/д	н/д	44355	44357	CCCTAATAACACAGAGC	113	3007

			5	4	CTG		
1041741	н/д	н/д	443971	443990	GCAGTCACCAACTATCTATT	47	3008
1041773	н/д	н/д	444357	444376	ATCAGTTGTAACCAATCTAT	16	3009
1041805	н/д	н/д	445298	445317	TCAGTAAACCCACACCCTAG	109	3010
1041837	н/д	н/д	445627	445646	GGCGAAATTATTAAATTGGG	100	3011
1041869	н/д	н/д	445902	445921	TTTGATTGTATATTTCAATC	85	3012
1041901	н/д	н/д	446109	446128	GATGGACGAACCTAGACAGG	54	3013
1041933	н/д	н/д	446716	446735	ATCCTGTTTCAAACACCCTA	27	3014
1041965	н/д	н/д	446945	446964	TTTTATTGAATCACACTTCA	41	3015
1041997	н/д	н/д	447722	447741	TCCCTCTTCCCATCCTGCCA	89	3016
1042029	н/д	н/д	448526	448545	GCATGTGCCCCTTACTCCCT	84	3017
1042061	н/д	н/д	448774	448793	TCCCATGTTCTTCCCCATCT	72	3018
1042093	н/д	н/д	449386	449405	AGCTTCAAAATATTGTTATT	53	3019
1042125	н/д	н/д	449674	449693	ATAAGGATATAAACATTCTT	59	3020
1042157	н/д	н/д	449937	449956	GGAGCGGAAGATTATTCAGA	33	3021
1042189	н/д	н/д	450569	450588	CTCCAAATCTCCAAAGACAG	86	3022
1042221	н/д	н/д	451237	451256	TTCTTGAACCCTCACTGGTG	100	3023
1042253	н/д	н/д	45168	45170	CCGCATCTCAAAACTCC	9	3024

			1	0	AAA		
1042285	н/д	н/д	451942	451961	GGTGTGTGAGCCACATTATA	47	3025
1042317	н/д	н/д	452277	452296	GGCTCCATAGATCCTCTTGC	95	3026
1042349	н/д	н/д	452631	452650	TGACCTCTACCCTTGTGAGC	47	3027
1042381	н/д	н/д	453102	453121	TGTTGCTTTTCTACTTCATC	73	3028
1042413	н/д	н/д	453898	453917	CTCTAGAACAAAATACATAT	88	3029
1042445	н/д	н/д	455059	455078	TCTGTTTTTAAAAGATCCAT	36	3030
1042477	н/д	н/д	455353	455372	AACAGGCCTTTCAAGGTCTG	123	3031
1042509	н/д	н/д	456640	456659	AGTGTGTTTATCACTGAGTC	97	3032
1042541	н/д	н/д	457060	457079	CTTGTTTGATTTTATGCACA	92	3033

Таблица 41

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
1040110	2743	2762	437462	437481	ATCTTCTGTTTTTAAGTCTT	41	3034
1040142	3214	3233	457467	457486	TGCAGGCAATCCCATTTTCT	99	3035

1040174	4012	4031	458265	458284	TTGGAGAGAAAAATGTTCTT	23	3036
1040206	4499	4518	458752	458771	ATGCTCATCTTCAAAATCTA	23	3037
1040238	4763	4782	459016	459035	TGGTCATTTATTGTCACATA	6	3038
1040270	5220	5239	459473	459492	TGCTCACATATATAAATGTC	36	3039
1040302	5570	5589	459823	459842	GTTGATACCAGATTTTTTT	30	3040
1040334	6015	6034	460268	460287	AGTCAATTCAATACTCGAAG	6	3041
1040366	6474	6493	460727	460746	TCCACATTCACTATTCCGTG	17	3042
1040398	7128	7147	461381	461400	ACAGTCATTTTATATATTTA	34	3043
1040430	7604	7623	461857	461876	CAGGAAATCCAAACATTCCT	130	3044
1040462	8106	8125	462359	462378	TCACATCACCACCGAAGAAA	40	3045
1040494	8331	8350	462584	462603	TTGGAGTTTCCCTATGCCAG	17	3046
1040526	8692	8711	462945	462964	GACAAATTTCTATATACAAA	57	3047
1040558	9103	9122	463356	463375	ACTCCCCCCATTTAAATGAG	116	3048
1040590	9440	9459	463693	463712	GCACTTAATTTTAATACAGT	15	3049
1040622	9884	9903	464137	464156	GGCAGTATTCACAGAACTGA	41	3050
1040654	10253	10272	464506	464525	CTTAACTATTATGTATGCAC	17	3051
1040686	10508	10527	464761	464780	TTGTTTTATTATAATAATGA	195	3052

1040718	н/д	н/д	17546	17565	GCAGGTAAAACCAAATGACA	121	3053
1040750	н/д	н/д	31009	31028	GCAACCAAAACCAAAAGCCT	67	3054
1040782	н/д	н/д	49205	49224	GGGCTATTAATTTATTAAAT	123	3055
1040814	н/д	н/д	77279	77298	AAGATCTTTTAAAGTCCTAC	58	3056
1040846	н/д	н/д	94692	94711	GTAAGCTCCATTTATAGAAT	30	3057
1040878	н/д	н/д	117437	117456	CCTCACACACCTTAACCCTG	95	3058
1040910	н/д	н/д	151015	151034	GAGATAAAAATTATTTTGGC	108	3059
1040942	н/д	н/д	176706	176725	GCTAAATTTCATTAGAAACA	115	3060
1040974	н/д	н/д	195854	195873	TTTTCTACAATTTATAGGCG	27	3061
1041006	н/д	н/д	215585	215604	CTGCACCAAATTTATTTTTG	37	3062
1041038	н/д	н/д	237026	237045	ACTGAAAAAACTGTATGATC	99	3063
1041070	н/д	н/д	257572	257591	CCTTTTAAAATTTCCAGAAA	97	3064
1041102	н/д	н/д	276104	276123	GAAGTTAGCCAGGCATCAGG	77	3065
1041134	н/д	н/д	294914	294933	GCAGAGTTTTAAAATGCACT	14	3066
1041166	н/д	н/д	324245	324264	AGGCATAGTATTTAGCAGAA	2	3067
1041198	н/д	н/д	345616	345635	TACTTCTTTCCTTAAGCACA	6	3068
1041230	н/д	н/д	370434	370453	TAGTTTAAAATATGTGACTC	96	3069

1041262	н/д	н/д	393162	393181	CCAGAAAAACCTTAAACTAC	73	3070
1041294	н/д	н/д	425225	425244	ACCTTCAAACTATCAATTCT	105	3071
1041326	н/д	н/д	437890	437909	TTCCTCATCTTAATCACAGA	25	3072
1041358	н/д	н/д	438300	438319	GAGAGTATAAAAATTATCTC	102	3073
1041390	н/д	н/д	438894	438913	GTCCATCACACTTAGGGCTG	37	3074
1041422	н/д	н/д	439161	439180	CTACAGCTGACTTTACCCCA	50	3075
1041454	н/д	н/д	439848	439867	TTGGGCATTTAAGAAATGCT	116	3076
1041486	н/д	н/д	440219	440238	ATGTTTATTTTCCATGTGTC	3	3077
1041518	н/д	н/д	440776	440795	CTTCCTCCCCAAGAACAGAA	88	3078
1041550	н/д	н/д	441384	441403	CAGTGCCTAACCAGTTGAGA	28	3079
1041582	н/д	н/д	441650	441669	CCAGAGACCCAAATCCGCAC	65	3080
1041614	н/д	н/д	442275	442294	CATCCCCAAACTAAACACCC	95	3081
1041646	н/д	н/д	442820	442839	CTAACCTACTTCCTACCCAA	133	3082
1041678	н/д	н/д	443164	443183	AGCCTTAGAAACAGGAACGG	46	3083
1041710	н/д	н/д	443556	443575	GCCCTAATAACACAGAGCCT	142	3084
1041742	н/д	н/д	444005	444024	CGGCACAAATCCAGGGCTGG	87	3085
1041774	н/д	н/д	444387	444406	TAGTTAAAAATAAGGTATCG	87	3086

1041806	н/д	н/д	445299	445318	TTCAGTAAACCCACACCCTA	110	3087
1041838	н/д	н/д	445628	445647	TGGCGAAATTATTAAATTGG	102	3088
1041870	н/д	н/д	445919	445938	CACGCATATTTATGCTGTTT	86	3089
1041902	н/д	н/д	446110	446129	GGATGGACGAACCTAGACAG	34	3090
1041934	н/д	н/д	446718	446737	ATATCCTGTTTCAAACACCC	43	3091
1041966	н/д	н/д	446947	446966	GATTTTATTGAATCACACTT	19	3092
1041998	н/д	н/д	447903	447922	CAACCATTCCAGACTGAGCT	109	3093
1042030	н/д	н/д	448548	448567	ACATGCAAGCCTGATGTGGT	121	3094
1042062	н/д	н/д	448818	448837	CTAAAACACACCAGACCTCC	91	3095
1042094	н/д	н/д	449387	449406	TAGCTTCAAAATATTGTTAT	62	3096
1042126	н/д	н/д	449684	449703	TAGGTTTGTCATAAGGATAT	11	3097
1042158	н/д	н/д	449978	449997	GCCACGACCAGATATCAGCT	39	3098
1042190	н/д	н/д	450570	450589	ACTCCAAATCTCCAAAGACA	95	3099
1042222	н/д	н/д	451238	451257	CTTCTTGAACCCTCACTGGT	119	3100
1042254	н/д	н/д	451682	451701	TCCGCATCTCAAAACTCCAA	28	3101
1042286	н/д	н/д	451968	451987	GGACACCTACCCATGGAGAG	57	3102
1042318	н/д	н/д	452311	452330	ACTGTATTCTAAGTAGGAGG	23	3103

1042350	н/д	н/д	452636	452655	CCTCCTGACCTCTACCCTTG	77	3104
1042382	н/д	н/д	453115	453134	GATTTCCACAGATTGTTGCT	66	3105
1042414	н/д	н/д	453899	453918	CCTCTAGAACAAAATACATA	36	3106
1042446	н/д	н/д	455060	455079	ATCTGTTTTTAAAAGATCCA	71	3107
1042478	н/д	н/д	455364	455383	AACCACAAGCCAACAGGCCT	114	3108
1042510	н/д	н/д	456663	456682	TGTGAGTTCCAAGAAGCAGG	54	3109
1042542	н/д	н/д	457069	457088	CATTTTATTCTTGTTTGATT	149	3110

Таблица 42

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
994630	н/д	н/д	85516	85535	GTTTGATATGCTATGCTCAC	12	219
994693	н/д	н/д	184184	184203	TCAGGTTTATATGTATACAA	2	149
994706	н/д	н/д	217284	217303	GTTATGTTTAAGGTATTTTC	5	540
994735	н/д	н/д	297005	297024	GTTTGCATTAAATGACTGTG	1	310
1054946	101	120	2611	2630	CTGTTGCTCTGGCTGCTGCT	10	3111

1054950	110	129	2620	2639	TTGCGGCTGCTGTTGCTCTG	14	3112
1054955	117	136	2627	2646	CAATGTCTTGCGGCTGCTGT	24	3113
1054966	248	267	10659	10678	CCTGGTGACTTGATGCACGA	25	3114
1054972	552	571	178162	178181	ATCAGTTCCTTGCAGCAGAT	3	3115
1054978	561	580	178171	178190	CCATAAGCTATCAGTTCCTT	2	3116
1054983	568	587	178178	178197	TGGAGAACCATAAGCTATCA	8	3117
1054989	586	605	178196	178215	CATGTGCTTTCATCACAATG	63	3118
1054994	592	611	178202	178221	CTGTACCATGTGCTTTCATC	2	3119
1055000	3487	3506	457740	457759	TAAATACTGTGTTATTTTAG	72	3120
1055004	5497	5516	459750	459769	GGTATTTGTTCAGTTTAGTT	6	3121
1055008	5503	5522	459756	459775	AAGTCAGGTATTTGTTCAGT	5	3122
1055014	6028	6047	460281	460300	GTTTAGTGGATCCAGTCAAT	16	3123
1055018	6035	6054	460288	460307	AGTGTTGGTTTAGTGGATCC	32	3124
1055023	6044	6063	460297	460316	TCCCATCTTAGTGTTGGTTT	28	3125
1055029	9484	9503	463737	463756	TTAGAGATTGTTGTTATTGT	13	3126
1055034	9490	9509	463743	463762	AAATTCTTAGAGATTGTTGT	14	3127
1055039	10090	10109	464343	464362	TGATCTGATATTAAAACATC	78	3128

1055044	10097	10116	464350	464369	TGGGTAATGATCTGATATTA	13	3129
1055050	10106	10125	464359	464378	GGCATATGGTGGGTAATGAT	12	3130
1055056	196	215	9912	9931	AGTAGTTTTTGTGAGGTAAA	11	3131
1055060	202	221	9918	9937	GCTTGTAGTAGTTTTTGTGA	29	3132
1055064	н/д	н/д	17720	17739	TTTTCTATTTGCACTAGCTG	65	3133
1055070	н/д	н/д	17728	17747	ATGTCACCTTTTCTATTTGC	3	3134
1055076	н/д	н/д	24689	24708	AAACACTAGAAATCCAGGGA	7	3135
1055082	н/д	н/д	85508	85527	TGCTATGCTCACAGAGAACC	78	3136
1055093	н/д	н/д	85524	85543	TACAGTTAGTTTGATATGCT	25	3137
1055098	н/д	н/д	108194	108213	GGAATAAATTATTTACTGCG	5	3138
1055104	н/д	н/д	148323	148342	TACTATGTATTTGCCACAGT	6	3139
			149434	149453			
1055110	н/д	н/д	179786	179805	ATATTTAATCATGTTCCCGA	13	3140
1055115	н/д	н/д	179792	179811	ATAGTTATATTTAATCATGT	67	3141
1055120	н/д	н/д	184176	184195	ATATGTATACAATTCTGACA	38	3142
1055131	н/д	н/д	184192	184211	CAATGTTCTCAGGTTTATAT	15	3143
1055137	н/д	н/д	203033	203052	CCTTTCTTCTTTGTTCATAG	6	3144

1055142	н/д	н/д	203039	203058	CTTGTTCCTTTCTTCTTTGT	31	3145
1055148	н/д	н/д	203883	203902	ATTTATCCTCAGGATGCAAA	55	3146
1055154	н/д	н/д	203892	203911	TTTGTTTAGATTTATCCTCA	6	3147
1055159	н/д	н/д	210724	210743	ATACTCCATTTTTCCTTCTA	19	3148
1055164	н/д	н/д	210731	210750	ATGTGTAATACTCCATTTTT	25	3149
1055170	н/д	н/д	210740	210759	TTATTACAAATGTGTAATAC	107	3150
1055176	н/д	н/д	212029	212048	TATGTTAGTCATTTCTCTCT	28	3151
1055181	н/д	н/д	212035	212054	CAAGTCTATGTTAGTCATTT	10	3152
1055187	н/д	н/д	217276	217295	TAAGGTATTTTCATGGAGTT	12	3153
1055198	н/д	н/д	217292	217311	TTGTAACAGTTATGTTTAAG	43	3154
1055204	н/д	н/д	226990	227009	TTTACTCATTCTACCTTCAA	66	3155
1055209	н/д	н/д	226997	227016	TTGGTTATTTACTCATTCTA	20	3156
1055215	н/д	н/д	227006	227025	TCCATAAACTTGGTTATTTA	25	3157
1055221	н/д	н/д	251494	251513	TTAGCTTTTCAAATACTAAA	91	3158
1055227	н/д	н/д	251503	251522	TCAGCATACTTAGCTTTTCA	11	3159
1055232	н/д	н/д	251510	251529	GACAGTGTCAGCATACTTAG	12	3160
1055238	н/д	н/д	273793	273812	TACCCAGGTTATTACACTGT	116	3161

1055244	н/д	н/д	284229	284248	TTGGGTTTTTCTGTACAAAG	1	3162
1055249	н/д	н/д	284235	284254	TTTTGTTTGGGTTTTTCTGT	1	3163
1055255	н/д	н/д	284335	284354	CTAGTTCTTATCACTATTCA	7	3164
1055260	н/д	н/д	284342	284361	ATGTCAACTAGTTCTTATCA	5	3165
1055266	н/д	н/д	284351	284370	GACTAAACAATGTCAACTAG	12	3166
1055272	н/д	н/д	291011	291030	TGGGTTTTTAGTTTTCCTTC	4	3167
1055277	н/д	н/д	291017	291036	AGGTCCTGGGTTTTTAGTTT	3	3168
1055283	н/д	н/д	296997	297016	TAAATGACTGTGGTGCAGCC	9	3169
1055294	н/д	н/д	297013	297032	AAGCCAGTGTTTGCATTAAA	1	3170
1055300	н/д	н/д	306737	306756	AAGGGCCACTAAATCTGACC	22	3171
1055306	н/д	н/д	318477	318496	ATTTCTTTTTTTTTTAAGTT	103	3172
1055311	н/д	н/д	318486	318505	GTGTTTGATATTTCTTTTTT	1	3173
1055317	н/д	н/д	318495	318514	CTTTCAAATGTGTTTGATAT	3	3174
1055323	н/д	н/д	332356	332375	TTATAACAATTTGCATAGTC	4	3175
1055328	н/д	н/д	332363	332382	GGGAGTATTATAACAATTTG	1	3176
1055334	н/д	н/д	332372	332391	TATTTTCCAGGGAGTATTAT	36	3177
1055340	н/д	н/д	347819	347838	CATTATCTAGTTTCTGGAAA	28	3178

1055345	н/д	н/д	347825	347844	AATGGTCATTATCTAGTTTC	7	3179
1055351	н/д	н/д	353593	353612	CTAAATCTGACTTACAAAGG	121	3180
1055357	н/д	н/д	377459	377478	TAAAACCAATACATTAACAT	117	3181
1055363	н/д	н/д	410197	410216	CATTATGCTTTAAGATCACA	5	3182

Таблица 43

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994311	103	122	2613	2632	TGCTGTTGCTCTGGCTGCTG	33	257
994313	111	130	2621	2640	CTTGCGGCTGCTGTTGCTCT	14	413
994328	562	581	178172	178191	ACCATAAGCTATCAGTTCCT	2	337
994599	204	223	9920	9939	GTGCTTGTAGTAGTTTTTGT	23	293
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	1	138
994701	н/д	н/д	203893	203912	GTTTGTTTAGATTTATCCTC	2	150
994717	н/д	н/д	251504	251523	GTCAGCATACTTAGCTTTTC	8	152
1040945	н/д	н/д	179793	179812	CATAGTTATATTTAATCATG	52	828
1054956	119	138	2629	2648	AACAATGTCTTGCGGC	24	318

					TGCT		3
1054962	243	262	10654	10673	TGACTTGATGCACGATGCTC	10	3184
1054967	249	268	10660	10679	CCCTGGTGACTTGATGCACG	23	3185
1054973	554	573	178164	178183	CTATCAGTTCCTTGCAGCAG	3	3186
1054984	570	589	178180	178199	AATGGAGAACCATAAGCTAT	26	3187
1054990	587	606	178197	178216	CCATGTGCTTTCATCACAAT	20	3188
1054995	593	612	н/д	н/д	ACTGTACCATGTGCTTTCAT	1	3189
1055001	5489	5508	459742	459761	TTCAGTTTAGTTGCAGCCAT	7	3190
1055005	5498	5517	459751	459770	AGGTATTTGTTCAGTTTAGT	7	3191
1055009	5505	5524	459758	459777	AAAAGTCAGGTATTTGTTCA	15	3192
1055015	6030	6049	460283	460302	TGGTTTAGTGGATCCAGTCA	18	3193
1055019	6036	6055	460289	460308	TAGTGTTGGTTTAGTGGATC	23	3194
1055024	9476	9495	463729	463748	TGTTGTTATTGTATAGATAC	9	3195
1055030	9485	9504	463738	463757	CTTAGAGATTGTTGTTATTG	15	3196
1055035	9492	9511	463745	463764	GGAAATTCTTAGAGATTGTT	12	3197
1055040	10092	10111	464345	464364	AATGATCTGATATTAAAACA	43	3198
1055045	10098	10117	464351	464370	GTGGGTAATGATCTGATATT	13	3199
1055051	188	207	н/д	н/д	TTGTGAGGTAAAACTG	137	320

					TAAA		0
1055057	197	216	9913	9932	TAGTAGTTTTTGTGAGGTAA	12	3201
1055065	н/д	н/д	17722	17741	CCTTTTCTATTTGCACTAGC	28	3202
1055071	н/д	н/д	17729	17748	AATGTCACCTTTTCTATTTG	16	3203
1055077	н/д	н/д	36482	36501	AACTCTCTTAAGTACTTATA	16	3204
1055083	н/д	н/д	85510	85529	TATGCTATGCTCACAGAGAA	55	3205
1055088	н/д	н/д	85517	85536	AGTTTGATATGCTATGCTCA	8	3206
1055094	н/д	н/д	85526	85545	CTTACAGTTAGTTTGATATG	26	3207
1055099	н/д	н/д	125427	125446	AGCTTCCAGATAAAACCTCC	61	3208
1055105	н/д	н/д	179272	179291	TTCAAAATTCTCAGCATTGG	5	3209
1055111	н/д	н/д	179787	179806	TATATTTAATCATGTTCCCG	13	3210
1055121	н/д	н/д	184178	184197	TTATATGTATACAATTCTGA	67	3211
1055126	н/д	н/д	184185	184204	CTCAGGTTTATATGTATACA	1	3212
1055132	н/д	н/д	184194	184213	GGCAATGTTCTCAGGTTTAT	1	3213
1055138	н/д	н/д	203034	203053	TCCTTTCTTCTTTGTTCATA	9	3214
1055143	н/д	н/д	203040	203059	TCTTGTTCCTTTCTTCTTTG	20	3215
1055149	н/д	н/д	203885	203904	AGATTTATCCTCAGGATGCA	26	3216
1055160	н/д	н/д	21072	21074	TAATACTCCATTTTTCC	25	321

			6	5	TTC		7
1055165	н/д	н/д	210732	210751	AATGTGTAATACTCCATTTT	51	3218
1055171	н/д	н/д	212021	212040	TCATTTCTCTCTGGCTGTGC	27	3219
1055177	н/д	н/д	212030	212049	CTATGTTAGTCATTTCTCTC	15	3220
1055182	н/д	н/д	212037	212056	ATCAAGTCTATGTTAGTCAT	11	3221
1055188	н/д	н/д	217278	217297	TTTAAGGTATTTTCATGGAG	7	3222
1055193	н/д	н/д	217285	217304	AGTTATGTTTAAGGTATTTT	53	3223
1055199	н/д	н/д	217294	217313	ACTTGTAACAGTTATGTTTA	44	3224
1055205	н/д	н/д	226992	227011	TATTTACTCATTCTACCTTC	63	3225
1055210	н/д	н/д	226998	227017	CTTGGTTATTTACTCATTCT	21	3226
1055216	н/д	н/д	228677	228696	GGCTGATTCTAGTACTGTGA	51	3227
1055222	н/д	н/д	251496	251515	ACTTAGCTTTTCAAATACTA	30	3228
1055233	н/д	н/д	251512	251531	AGGACAGTGTCAGCATACTT	14	3229
1055239	н/д	н/д	284221	284240	TTCTGTACAAAGTTCAGTTG	54	3230
1055245	н/д	н/д	284230	284249	TTTGGGTTTTTCTGTACAAA	<1	3231
1055250	н/д	н/д	284237	284256	AGTTTTGTTTGGGTTTTTCT	<1	3232
1055256	н/д	н/д	284337	284356	AACTAGTTCTTATCACTATT	37	3233
1055261	н/д	н/д	28434	28436	AATGTCAACTAGTTCT	2	323

			3	2	TATC		4
1055267	н/д	н/д	288842	288861	TATAAAATTCACCTAAAATT	110	3235
1055273	н/д	н/д	291012	291031	CTGGGTTTTTAGTTTTCCTT	1	3236
1055278	н/д	н/д	291018	291037	TAGGTCCTGGGTTTTTAGTT	3	3237
1055284	н/д	н/д	296999	297018	ATTAAATGACTGTGGTGCAG	3	3238
1055289	н/д	н/д	297006	297025	TGTTTGCATTAAATGACTGT	27	3239
1055295	н/д	н/д	297015	297034	AAAAGCCAGTGTTTGCATTA	2	3240
1055301	н/д	н/д	306738	306757	TAAGGGCCACTAAATCTGAC	12	3241
			306824	306843			
1055307	н/д	н/д	318479	318498	ATATTTCTTTTTTTTTTAAG	134	3242
1055312	н/д	н/д	318487	318506	TGTGTTTGATATTTCTTTTT	<1	3243
1055318	н/д	н/д	318632	318651	ATGCAAGGTCCAGGGAATAC	1	3244
1055324	н/д	н/д	332358	332377	TATTATAACAATTTGCATAG	46	3245
1055329	н/д	н/д	332364	332383	AGGGAGTATTATAACAATTT	1	3246
1055335	н/д	н/д	333552	333571	TATGAGTAATTAGCACAAAG	11	3247
1055341	н/д	н/д	347820	347839	TCATTATCTAGTTTCTGGAA	6	3248
1055346	н/д	н/д	347826	347845	AAATGGTCATTATCTAGTTT	5	3249
1055352	н/д	н/д	35376	35378	ACTTCCAATTTTGAAA	10	325

			7	6	TACT		0
1055358	н/д	н/д	389235	389254	GAAAGCCCCAGCACATAAAT	114	3251
1055364	н/д	н/д	420350	420369	TGAAAGCTGGCCGATATCCC	65	3252

Таблица 44

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994312	105	124	2615	2634	GCTGCTGTTGCTCTGGCTGC	48	335
994447	5491	5510	459744	459763	TGTTCAGTTTAGTTGCAGCC	12	274
994449	5499	5518	459752	459771	CAGGTATTTGTTCAGTTTAG	8	430
994561	9486	9505	463739	463758	TCTTAGAGATTGTTGTTATT	13	444
994597	198	217	9914	9933	GTAGTAGTTTTTGTGAGGTA	10	137
994601	206	225	9922	9941	TGGTGCTTGTAGTAGTTTTT	31	449
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
994703	н/д	н/д	212031	212050	TCTATGTTAGTCATTTCTCT	21	306
994731	н/д	н/д	284231	284250	GTTTGGGTTTTTCTGTACAA	2	621
1040848	н/д	н/д	96129	96148	CACTTTCTAGATTATTCTTA	102	748

1054951	112	131	2622	2641	TCTTGCGGCTGCTGTTGCTC	14	3253
1054957	121	140	2631	2650	GAAACAATGTCTTGCGGCTG	15	3254
1054963	244	263	10655	10674	GTGACTTGATGCACGATGCT	8	3255
1054968	250	269	10661	10680	ACCCTGGTGACTTGATGCAC	20	3256
1054974	556	575	178166	178185	AGCTATCAGTTCCTTGCAGC	11	3257
1054979	563	582	178173	178192	AACCATAAGCTATCAGTTCC	7	3258
1054985	572	591	178182	178201	ACAATGGAGAACCATAAGCT	101	3259
1054991	588	607	178198	178217	ACCATGTGCTTTCATCACAA	3	3260
1054996	594	613	н/д	н/д	AACTGTACCATGTGCTTTCA	3	3261
1055010	5507	5526	459760	459779	AGAAAAGTCAGGTATTTGTT	14	3262
1055016	6031	6050	460284	460303	TTGGTTTAGTGGATCCAGTC	31	3263
1055020	6037	6056	460290	460309	TTAGTGTTGGTTTAGTGGAT	20	3264
1055025	9478	9497	463731	463750	ATTGTTGTTATTGTATAGAT	18	3265
1055036	9494	9513	463747	463766	ATGGAAATTCTTAGAGATTG	16	3266
1055041	10093	10112	464346	464365	TAATGATCTGATATTAAAAC	111	3267
1055046	10099	10118	464352	464371	GGTGGGTAATGATCTGATAT	34	3268
1055052	190	209	н/д	н/д	TTTTGTGAGGTAAAACTGTA	136	3269

1055066	н/д	н/д	17723	17742	ACCTTTTCTATTTGCACTAG	19	3270
1055072	н/д	н/д	17730	17749	AAATGTCACCTTTTCTATTT	56	3271
1055078	н/д	н/д	36986	37005	GCTATTTTTTCCAGAAAGTC	6	3272
1055084	н/д	н/д	85512	85531	GATATGCTATGCTCACAGAG	23	3273
1055089	н/д	н/д	85518	85537	TAGTTTGATATGCTATGCTC	33	3274
1055100	н/д	н/д	133992	134011	AATTTTTTTTAACATCTTGC	88	3275
1055106	н/д	н/д	179779	179798	ATCATGTTCCCGATATTGGA	15	3276
1055112	н/д	н/д	179788	179807	TTATATTTAATCATGTTCCC	11	3277
1055116	н/д	н/д	179795	179814	AACATAGTTATATTTAATCA	132	3278
1055122	н/д	н/д	184180	184199	GTTTATATGTATACAATTCT	26	3279
1055127	н/д	н/д	184186	184205	TCTCAGGTTTATATGTATAC	4	3280
1055133	н/д	н/д	187811	187830	TCACAGGGAATAATGAAGAG	73	3281
1055139	н/д	н/д	203035	203054	TTCCTTTCTTCTTTGTTCAT	45	3282
1055144	н/д	н/д	203041	203060	CTCTTGTTCCTTTCTTCTTT	20	3283
1055150	н/д	н/д	203887	203906	TTAGATTTATCCTCAGGATG	51	3284
1055155	н/д	н/д	203894	203913	GGTTTGTTTAGATTTATCCT	11	3285
1055161	н/д	н/д	210727	210746	GTAATACTCCATTTTTCCTT	4	3286

1055166	н/д	н/д	210733	210752	AAATGTGTAATACTCCATTT	53	3287
1055172	н/д	н/д	212023	212042	AGTCATTTCTCTCTGGCTGT	53	3288
1055183	н/д	н/д	212039	212058	AAATCAAGTCTATGTTAGTC	63	3289
1055189	н/д	н/д	217280	217299	TGTTTAAGGTATTTTCATGG	8	3290
1055194	н/д	н/д	217286	217305	CAGTTATGTTTAAGGTATTT	19	3291
1055200	н/д	н/д	222603	222622	CTGTTCTTAGCTTCCCAGCT	39	3292
1055206	н/д	н/д	226993	227012	TTATTTACTCATTCTACCTT	82	3293
1055211	н/д	н/д	226999	227018	ACTTGGTTATTTACTCATTC	17	3294
1055217	н/д	н/д	230285	230304	AATCTCCAGTTATGAGTAAG	82	3295
1055223	н/д	н/д	251498	251517	ATACTTAGCTTTTCAAATAC	83	3296
1055228	н/д	н/д	251505	251524	TGTCAGCATACTTAGCTTTT	32	3297
1055234	н/д	н/д	251514	251533	CCAGGACAGTGTCAGCATAC	29	3298
1055240	н/д	н/д	284223	284242	TTTTCTGTACAAAGTTCAGT	4	3299
1055251	н/д	н/д	284239	284258	TTAGTTTTGTTTGGGTTTTT	2	3300
1055257	н/д	н/д	284338	284357	CAACTAGTTCTTATCACTAT	15	3301
1055262	н/д	н/д	284344	284363	CAATGTCAACTAGTTCTTAT	4	3302
1055268	н/д	н/д	291004	291023	TTAGTTTTCCTTCTTGTCTT	7	3303

1055274	н/д	н/д	291013	291032	CCTGGGTTTTTAGTTTTCCT	3	3304
1055279	н/д	н/д	291020	291039	ATTAGGTCCTGGGTTTTTAG	3	3305
1055285	н/д	н/д	297001	297020	GCATTAAATGACTGTGGTGC	5	3306
1055290	н/д	н/д	297007	297026	GTGTTTGCATTAAATGACTG	4	3307
1055296	н/д	н/д	306730	306749	ACTAAATCTGACCTTCCTCA	35	3308
1055302	н/д	н/д	306741	306760	TGGTAAGGGCCACTAAATCT	4	3309
			306827	306846			
1055308	н/д	н/д	318481	318500	TGATATTTCTTTTTTTTTA	104	3310
1055313	н/д	н/д	318488	318507	ATGTGTTTGATATTTCTTTT	1	3311
1055319	н/д	н/д	324476	324495	TGATCTAAATTGTGTCTTTT	17	3312
1055325	н/д	н/д	332359	332378	GTATTATAACAATTTGCATA	6	3313
1055330	н/д	н/д	332365	332384	CAGGGAGTATTATAACAATT	2	3314
1055336	н/д	н/д	334250	334269	TCATAGAAGCATTCTGTGTT	90	3315
1055342	н/д	н/д	347821	347840	GTCATTATCTAGTTTCTGGA	2	3316
1055347	н/д	н/д	347827	347846	CAAATGGTCATTATCTAGTT	10	3317
1055353	н/д	н/д	355980	355999	ATCTGCTAGGCATGCGGGAT	27	3318
1055359	н/д	н/д	396488	396507	TGATTTGTACACACCCAGCA	62	3319

1055365	н/д	н/д	432459	432478	GCACTGATCCAATAAAACCC	93	3320

Таблица 45

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	2	138
994690	н/д	н/д	179789	179808	GTTATATTTAATCATGTTCC	4	538
994734	н/д	н/д	291014	291033	TCCTGGGTTTTTAGTTTTCC	2	232
1041358	н/д	н/д	438300	438319	GAGAGTATAAAAATTATCTC	93	3073
1054947	107	126	2617	2636	CGGCTGCTGTTGCTCTGGCT	25	3321
1054952	113	132	2623	2642	GTCTTGCGGCTGCTGTTGCT	16	3322
1054964	245	264	10656	10675	GGTGACTTGATGCACGATGC	7	3323
1054969	252	271	10663	10682	CCACCCTGGTGACTTGATGC	13	3324
1054975	558	577	178168	178187	TAAGCTATCAGTTCCTTGCA	5	3325
1054980	564	583	178174	178193	GAACCATAAGCTATCAGTTC	24	3326
1054986	580	599	178190	178209	CTTTCATCACAATGGAGAAC	101	3327
1054992	589	608	17819	17821	TACCATGTGCTTTCAT	6	3328

			9	8	CACA		
1054997	596	615	н/д	н/д	AAAACTGTACCATGTGCTTT	4	3329
1055002	5493	5512	459746	459765	TTTGTTCAGTTTAGTTGCAG	17	3330
1055006	5500	5519	459753	459772	TCAGGTATTTGTTCAGTTTA	6	3331
1055011	5509	5528	459762	459781	AAAGAAAAGTCAGGTATTTG	42	3332
1055017	6032	6051	460285	460304	GTTGGTTTAGTGGATCCAGT	42	3333
1055021	6038	6057	460291	460310	CTTAGTGTTGGTTTAGTGGA	28	3334
1055026	9480	9499	463733	463752	AGATTGTTGTTATTGTATAG	20	3335
1055031	9487	9506	463740	463759	TTCTTAGAGATTGTTGTTAT	20	3336
1055037	9496	9515	463749	463768	TTATGGAAATTCTTAGAGAT	67	3337
1055042	10094	10113	464347	464366	GTAATGATCTGATATTAAAA	54	3338
1055047	10100	10119	464353	464372	TGGTGGGTAATGATCTGATA	14	3339
1055053	192	211	н/д	н/д	GTTTTTGTGAGGTAAAACTG	111	3340
1055058	199	218	9915	9934	TGTAGTAGTTTTTGTGAGGT	19	3341
1055061	208	227	9924	9943	CTTGGTGCTTGTAGTAGTTT	25	3342
1055067	н/д	н/д	17724	17743	CACCTTTTCTATTTGCACTA	23	3343
1055073	н/д	н/д	17732	17751	TCAAATGTCACCTTTTCTAT	52	3344
1055079	н/д	н/д	49576	49595	ATAGCAAGTCCCCTGA	83	3345

					AGCT		
1055085	н/д	н/д	85513	85532	TGATATGCTATGCTCACAGA	25	3346
1055090	н/д	н/д	85519	85538	TTAGTTTGATATGCTATGCT	36	3347
1055095	н/д	н/д	99353	99372	CACAGAACACTTTTTCCAGA	41	3348
1055101	н/д	н/д	144499	144518	ATCACACAGCAGCATGTTTA	72	3349
1055107	н/д	н/д	179781	179800	TAATCATGTTCCCGATATTG	21	3350
1055117	н/д	н/д	179797	179816	CTAACATAGTTATATTTAAT	121	3351
1055123	н/д	н/д	184181	184200	GGTTTATATGTATACAATTC	3	3352
1055128	н/д	н/д	184187	184206	TTCTCAGGTTTATATGTATA	5	3353
1055134	н/д	н/д	203027	203046	TTCTTTGTTCATAGGAGAAC	91	3354
1055140	н/д	н/д	203036	203055	GTTCCTTTCTTCTTTGTTCA	17	3355
1055145	н/д	н/д	203043	203062	ACCTCTTGTTCCTTTCTTCT	10	3356
1055151	н/д	н/д	203889	203908	GTTTAGATTTATCCTCAGGA	3	3357
1055156	н/д	н/д	203895	203914	GGGTTTGTTTAGATTTATCC	19	3358
1055162	н/д	н/д	210728	210747	TGTAATACTCCATTTTTCCT	15	3359
1055167	н/д	н/д	210734	210753	CAAATGTGTAATACTCCATT	16	3360
1055173	н/д	н/д	212025	212044	TTAGTCATTTCTCTCTGGCT	50	3361
1055178	н/д	н/д	21203	21205	GTCTATGTTAGTCATTT	13	3362

			2	1	CTC		
1055184	н/д	н/д	212041	212060	AAAAATCAAGTCTATGTTAG	118	3363
1055190	н/д	н/д	217281	217300	ATGTTTAAGGTATTTTCATG	41	3364
1055195	н/д	н/д	217287	217306	ACAGTTATGTTTAAGGTATT	39	3365
1055201	н/д	н/д	226199	226218	AAAACAGACTTCGATTTGGA	70	3366
1055207	н/д	н/д	226994	227013	GTTATTTACTCATTCTACCT	42	3367
1055212	н/д	н/д	227000	227019	AACTTGGTTATTTACTCATT	25	3368
1055218	н/д	н/д	233991	234010	AAGTTGGAGAAGTCACCAGC	103	3369
1055224	н/д	н/д	251500	251519	GCATACTTAGCTTTTCAAAT	6	3370
1055229	н/д	н/д	251506	251525	GTGTCAGCATACTTAGCTTT	27	3371
1055235	н/д	н/д	254560	254579	TCTTGGAGGTGACATTTGTG	55	3372
1055241	н/д	н/д	284225	284244	GTTTTTCTGTACAAAGTTCA	2	3373
1055246	н/д	н/д	284232	284251	TGTTTGGGTTTTTCTGTACA	1	3374
1055252	н/д	н/д	284241	284260	CTTTAGTTTTGTTTGGGTTT	2	3375
1055258	н/д	н/д	284339	284358	TCAACTAGTTCTTATCACTA	4	3376
1055263	н/д	н/д	284345	284364	ACAATGTCAACTAGTTCTTA	2	3377
1055269	н/д	н/д	291006	291025	TTTTAGTTTTCCTTCTTGTC	5	3378
1055280	н/д	н/д	29102	29104	AGATTAGGTCCTGGGT	2	3379

			2	1	TTTT		
1055286	н/д	н/д	297002	297021	TGCATTAAATGACTGTGGTG	4	3380
1055291	н/д	н/д	297008	297027	AGTGTTTGCATTAAATGACT	5	3381
1055297	н/д	н/д	306732	306751	CCACTAAATCTGACCTTCCT	37	3382
1055303	н/д	н/д	306746	306765	TCCATTGGTAAGGGCCACTA	2	3383
1055309	н/д	н/д	318483	318502	TTTGATATTTCTTTTTTTTT	96	3384
1055314	н/д	н/д	318489	318508	AATGTGTTTGATATTTCTTT	1	3385
1055320	н/д	н/д	326832	326851	CAGTTTTGAGATGGTTTGAA	3	3386
1055326	н/д	н/д	332360	332379	AGTATTATAACAATTTGCAT	22	3387
1055331	н/д	н/д	332366	332385	CCAGGGAGTATTATAACAAT	2	3388
1055337	н/д	н/д	347813	347832	CTAGTTTCTGGAAAGTAATG	36	3389
1055343	н/д	н/д	347822	347841	GGTCATTATCTAGTTTCTGG	1	3390
1055348	н/д	н/д	347829	347848	AACAAATGGTCATTATCTAG	9	3391
1055354	н/д	н/д	358326	358345	CCAAATTCCTGGTTGCTGTG	4	3392
1055360	н/д	н/д	397561	397580	AGGGCCTCTTGGATTTTGTT	130	3393

Таблица 46

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
994314	246	265	10657	10676	TGGTGACTTGATGCACGATG	12	491
994329	590	609	178200	178219	GTACCATGTGCTTTCATCAC	5	415
994465	6033	6052	460286	460305	TGTTGGTTTAGTGGATCCAG	21	432
994467	6040	6059	460293	460312	ATCTTAGTGTTGGTTTAGTG	20	588
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	4	138
994700	н/д	н/д	203037	203056	TGTTCCTTTCTTCTTTGTTC	10	72
994761	н/д	н/д	347823	347842	TGGTCATTATCTAGTTTCTG	2	469
1054948	108	127	2618	2637	GCGGCTGCTGTTGCTCTGGC	57	3394
1054953	114	133	2624	2643	TGTCTTGCGGCTGCTGTTGC	16	3395
1054970	254	273	10665	10684	GACCACCCTGGTGACTTGAT	9	3396
1054976	559	578	178169	178188	ATAAGCTATCAGTTCCTTGC	11	3397
1054981	565	584	178175	178194	AGAACCATAAGCTATCAGTT	7	3398
1054987	582	601	178192	178211	TGCTTTCATCACAATGGAGA	62	3399
1054998	598	617	н/д	н/д	GGAAAACTGTACCATGTGCT	4	3400

1055003	5495	5514	459748	459767	TATTTGTTCAGTTTAGTTGC	9	3401
1055007	5501	5520	459754	459773	GTCAGGTATTTGTTCAGTTT	9	3402
1055012	6024	6043	460277	460296	AGTGGATCCAGTCAATTCAA	34	3403
1055027	9482	9501	463735	463754	AGAGATTGTTGTTATTGTAT	16	3404
1055032	9488	9507	463741	463760	ATTCTTAGAGATTGTTGTTA	21	3405
1055038	10086	10105	464339	464358	CTGATATTAAAACATCCAGT	21	3406
1055043	10095	10114	464348	464367	GGTAATGATCTGATATTAAA	15	3407
1055048	10102	10121	464355	464374	TATGGTGGGTAATGATCTGA	16	3408
1055054	194	213	9910	9929	TAGTTTTTGTGAGGTAAAAC	83	3409
1055059	200	219	9916	9935	TTGTAGTAGTTTTTGTGAGG	28	3410
1055062	н/д	н/д	17716	17735	CTATTTGCACTAGCTGCCTA	75	3411
1055068	н/д	н/д	17725	17744	TCACCTTTTCTATTTGCACT	10	3412
1055074	н/д	н/д	17734	17753	TCTCAAATGTCACCTTTTCT	44	3413
1055080	н/д	н/д	54036	54055	AACCATATGACATCTCAACA	33	3414
1055086	н/д	н/д	85514	85533	TTGATATGCTATGCTCACAG	18	3415
1055091	н/д	н/д	85520	85539	GTTAGTTTGATATGCTATGC	36	3416
1055096	н/д	н/д	103883	103902	CAACTGAAAATTCTACACAC	110	3417

1055102	н/д	н/д	147181	147200	CAGTAGTCTCCCCATAGCCA	76	3418
1055108	н/д	н/д	179783	179802	TTTAATCATGTTCCCGATAT	57	3419
1055113	н/д	н/д	179790	179809	AGTTATATTTAATCATGTTC	17	3420
1055118	н/д	н/д	179799	179818	CACTAACATAGTTATATTTA	72	3421
1055124	н/д	н/д	184182	184201	AGGTTTATATGTATACAATT	13	3422
1055129	н/д	н/д	184188	184207	GTTCTCAGGTTTATATGTAT	5	3423
1055135	н/д	н/д	203029	203048	TCTTCTTTGTTCATAGGAGA	147	3424
1055146	н/д	н/д	203045	203064	CAACCTCTTGTTCCTTTCTT	52	3425
1055152	н/д	н/д	203890	203909	TGTTTAGATTTATCCTCAGG	5	3426
1055157	н/д	н/д	210720	210739	TCCATTTTTCCTTCTAGATT	19	3427
1055163	н/д	н/д	210729	210748	GTGTAATACTCCATTTTTCC	5	3428
1055168	н/д	н/д	210736	210755	TACAAATGTGTAATACTCCA	6	3429
1055174	н/д	н/д	212027	212046	TGTTAGTCATTTCTCTCTGG	23	3430
1055179	н/д	н/д	212033	212052	AGTCTATGTTAGTCATTTCT	24	3431
1055185	н/д	н/д	213048	213067	GATGATAAATTAAGGCAGAG	22	3432
1055191	н/д	н/д	217282	217301	TATGTTTAAGGTATTTTCAT	47	3433
1055196	н/д	н/д	217288	217307	AACAGTTATGTTTAAGGTAT	43	3434

1055202	н/д	н/д	226986	227005	CTCATTCTACCTTCAACTCT	94	3435
1055208	н/д	н/д	226995	227014	GGTTATTTACTCATTCTACC	14	3436
1055213	н/д	н/д	227002	227021	TAAACTTGGTTATTTACTCA	79	3437
1055219	н/д	н/д	236034	236053	GAGTGAGCATTAGATGGTCA	56	3438
1055225	н/д	н/д	251501	251520	AGCATACTTAGCTTTTCAAA	10	3439
1055230	н/д	н/д	251507	251526	AGTGTCAGCATACTTAGCTT	16	3440
1055236	н/д	н/д	257663	257682	AGGGAAATGGTCATTTTCTA	87	3441
1055242	н/д	н/д	284227	284246	GGGTTTTTCTGTACAAAGTT	4	3442
1055247	н/д	н/д	284233	284252	TTGTTTGGGTTTTTCTGTAC	3	3443
1055253	н/д	н/д	284331	284350	TTCTTATCACTATTCAGTCA	3	3444
1055259	н/д	н/д	284340	284359	GTCAACTAGTTCTTATCACT	2	3445
1055264	н/д	н/д	284347	284366	AAACAATGTCAACTAGTTCT	12	3446
1055270	н/д	н/д	291008	291027	GTTTTTAGTTTTCCTTCTTG	3	3447
1055275	н/д	н/д	291015	291034	GTCCTGGGTTTTTAGTTTTC	2	3448
1055281	н/д	н/д	291024	291043	GAAGATTAGGTCCTGGGTTT	5	3449
1055287	н/д	н/д	297003	297022	TTGCATTAAATGACTGTGGT	2	3450
1055292	н/д	н/д	297009	297028	CAGTGTTTGCATTAAATGAC	3	3451

1055298	н/д	н/д	306734	306753	GGCCACTAAATCTGACCTTC	54	3452
1055304	н/д	н/д	306748	306767	AATCCATTGGTAAGGGCCAC	4	3453
1055310	н/д	н/д	318484	318503	GTTTGATATTTCTTTTTTTT	2	3454
1055315	н/д	н/д	318491	318510	CAAATGTGTTTGATATTTCT	3	3455
1055321	н/д	н/д	332352	332371	AACAATTTGCATAGTCTCTC	3	3456
1055327	н/д	н/д	332361	332380	GAGTATTATAACAATTTGCA	3	3457
1055332	н/д	н/д	332368	332387	TTCCAGGGAGTATTATAACA	2	3458
1055338	н/д	н/д	347815	347834	ATCTAGTTTCTGGAAAGTAA	22	3459
1055349	н/д	н/д	347831	347850	ATAACAAATGGTCATTATCT	43	3460
1055355	н/д	н/д	365965	365984	AATCCAAATCTTGTATTCTT	9	3461
1055361	н/д	н/д	399995	400014	TCTAGAAATGATTTTGATTA	107	3462
1055366	н/д	н/д	439847	439866	TGGGCATTTAAGAAATGCTC	140	3463

Таблица 47

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**Последовательность (от 5' к 3')**	**ATXN1 (% от контроля)**	**SEQ ID NO**
994448	5496	5515	45974	45976	GTATTTGTTCAGTTTAGT	9	352

			9	8	TG		
994466	6034	6053	460287	460306	GTGTTGGTTTAGTGGATCCA	21	510
994571	10096	10115	464349	464368	GGGTAATGATCTGATATTAA	10	601
994598	201	220	9917	9936	CTTGTAGTAGTTTTTGTGAG	42	215
994605	н/д	н/д	17726	17745	GTCACCTTTTCTATTTGCAC	3	138
994702	н/д	н/д	210730	210749	TGTGTAATACTCCATTTTTC	8	228
994713	н/д	н/д	226996	227015	TGGTTATTTACTCATTCTAC	10	463
994732	н/д	н/д	284341	284360	TGTCAACTAGTTCTTATCAC	3	76
994743	н/д	н/д	318485	318504	TGTTTGATATTTCTTTTTTT	3	311
994756	н/д	н/д	332362	332381	GGAGTATTATAACAATTTGC	1	79
1040299	5502	5521	459755	459774	AGTCAGGTATTTGTTCAGTT	6	2809
1040631	10088	10107	464341	464360	ATCTGATATTAAAACATCCA	18	1280
1054949	109	128	2619	2638	TGCGGCTGCTGTTGCTCTGG	22	3464
1054954	115	134	2625	2644	ATGTCTTGCGGCTGCTGTTG	10	3465
1054965	247	266	10658	10677	CTGGTGACTTGATGCACGAT	21	3466
1054971	256	275	10667	10686	TGGACCACCCTGGTGACTTG	17	3467
1054977	560	579	178170	178189	CATAAGCTATCAGTTCCTTG	5	3468
105498	566	585	17817	17819	GAGAACCATAAGCTATC	11	3469

2			6	5	AGT		
1054988	584	603	178194	178213	TGTGCTTTCATCACAATGGA	56	3470
1054993	591	610	178201	178220	TGTACCATGTGCTTTCATCA	3	3471
1054999	600	619	н/д	н/д	TTGGAAAACTGTACCATGTG	8	3472
1055013	6026	6045	460279	460298	TTAGTGGATCCAGTCAATTC	31	3473
1055022	6042	6061	460295	460314	CCATCTTAGTGTTGGTTTAG	23	3474
1055028	9483	9502	463736	463755	TAGAGATTGTTGTTATTGTA	14	3475
1055033	9489	9508	463742	463761	AATTCTTAGAGATTGTTGTT	19	3476
1055049	10104	10123	464357	464376	CATATGGTGGGTAATGATCT	62	3477
1055055	195	214	9911	9930	GTAGTTTTTGTGAGGTAAAA	8	3478
1055063	н/д	н/д	17718	17737	TTCTATTTGCACTAGCTGCC	78	3479
1055069	н/д	н/д	17727	17746	TGTCACCTTTTCTATTTGCA	2	3480
1055075	н/д	н/д	17736	17755	CCTCTCAAATGTCACCTTTT	85	3481
1055081	н/д	н/д	85506	85525	CTATGCTCACAGAGAACCTG	98	3482
1055087	н/д	н/д	85515	85534	TTTGATATGCTATGCTCACA	13	3483
1055092	н/д	н/д	85522	85541	CAGTTAGTTTGATATGCTAT	25	3484
1055097	н/д	н/д	103952	103971	TGTGATTTATCGCTGACCTT	53	3485
105510	н/д	н/д	14856	14858	GAATGGTTCTCTTTTACG	8	3486

3			8	7	GG		
1055109	н/д	н/д	179785	179804	TATTTAATCATGTTCCCGAT	19	3487
1055114	н/д	н/д	179791	179810	TAGTTATATTTAATCATGTT	63	3488
1055119	н/д	н/д	184174	184193	ATGTATACAATTCTGACAGT	49	3489
1055125	н/д	н/д	184183	184202	CAGGTTTATATGTATACAAT	5	3490
1055130	н/д	н/д	184190	184209	ATGTTCTCAGGTTTATATGT	5	3491
1055136	н/д	н/д	203031	203050	TTTCTTCTTTGTTCATAGGA	71	3492
1055141	н/д	н/д	203038	203057	TTGTTCCTTTCTTCTTTGTT	46	3493
1055147	н/д	н/д	203047	203066	AACAACCTCTTGTTCCTTTC	13	3494
1055153	н/д	н/д	203891	203910	TTGTTTAGATTTATCCTCAG	6	3495
1055158	н/д	н/д	210722	210741	ACTCCATTTTTCCTTCTAGA	6	3496
1055169	н/д	н/д	210738	210757	ATTACAAATGTGTAATACTC	62	3497
1055175	н/д	н/д	212028	212047	ATGTTAGTCATTTCTCTCTG	20	3498
1055180	н/д	н/д	212034	212053	AAGTCTATGTTAGTCATTTC	31	3499
1055186	н/д	н/д	217274	217293	AGGTATTTTCATGGAGTTTC	3	3500
1055192	н/д	н/д	217283	217302	TTATGTTTAAGGTATTTTCA	60	3501
1055197	н/д	н/д	217290	217309	GTAACAGTTATGTTTAAGGT	8	3502
105520	н/д	н/д	22698	22700	TACTCATTCTACCTTCAA	72	3503

3			8	7	CT		
1055214	н/д	н/д	227004	227023	CATAAACTTGGTTATTTACT	65	3504
1055220	н/д	н/д	248565	248584	CCACTACCACCCCCAAACCA	53	3505
1055226	н/д	н/д	251502	251521	CAGCATACTTAGCTTTTCAA	16	3506
1055231	н/д	н/д	251508	251527	CAGTGTCAGCATACTTAGCT	20	3507
1055237	н/д	н/д	259737	259756	CATGTATTGCTAGGAGCCAG	46	3508
1055243	н/д	н/д	284228	284247	TGGGTTTTTCTGTACAAAGT	2	3509
1055248	н/д	н/д	284234	284253	TTTGTTTGGGTTTTTCTGTA	2	3510
1055254	н/д	н/д	284333	284352	AGTTCTTATCACTATTCAGT	2	3511
1055265	н/д	н/д	284349	284368	CTAAACAATGTCAACTAGTT	61	3512
1055271	н/д	н/д	291010	291029	GGGTTTTTAGTTTTCCTTCT	2	3513
1055276	н/д	н/д	291016	291035	GGTCCTGGGTTTTTAGTTTT	3	3514
1055282	н/д	н/д	296995	297014	AATGACTGTGGTGCAGCCTC	27	3515
1055288	н/д	н/д	297004	297023	TTTGCATTAAATGACTGTGG	2	3516
1055293	н/д	н/д	297011	297030	GCCAGTGTTTGCATTAAATG	2	3517
1055299	н/д	н/д	306736	306755	AGGGCCACTAAATCTGACCT	118	3518
1055305	н/д	н/д	306750	306769	AGAATCCATTGGTAAGGGCC	6	3519
105531	н/д	н/д	31849	31851	TTCAAATGTGTTTGATAT	12	3520

6			3	2	TT		
1055322	н/д	н/д	332354	332373	ATAACAATTTGCATAGTCTC	4	3521
1055333	н/д	н/д	332370	332389	TTTTCCAGGGAGTATTATAA	21	3522
1055339	н/д	н/д	347817	347836	TTATCTAGTTTCTGGAAAGT	39	3523
1055344	н/д	н/д	347824	347843	ATGGTCATTATCTAGTTTCT	2	3524
1055350	н/д	н/д	347833	347852	TGATAACAAATGGTCATTAT	32	3525
1055356	н/д	н/д	372672	372691	CATCAAAATTGTGCACAATT	81	3526
1055362	н/д	н/д	402059	402078	TGAAAACATGTTGTGTGATT	57	3527
1055367	н/д	н/д	453507	453526	TTGTTGGATTCTTTTTTTCT	27	3528

Таблица 48

Снижение количества РНК ATXN1 5-10-5 MOE гэпмерами со смешанными PO/PS связями в клетках A-431

Номер соединения	Старт-сайт SEQ ID NO: 3	Стоп-сайт SEQ ID NO: 3	Последовательность (от 5' к 3')	ATXN1 (% от контроля)	SEQ ID NO
1054961	193	212	GACTTGATGCACGATGCTCT	8	3529
1054958	187	206	ATGCACGATGCTCTGTAAAG	51	3530
1054959	189	208	TGATGCACGATGCTCTGTAA	42	3531
1054960	191	210	CTTGATGCACGATGCTCTGT	48	3532

Пример 3. Влияние модифицированных олигонуклеотидов на РНК ATXN1 человека in vitro, многократные дозы

Модифицированные олигонуклеотиды, выбранные из приведенных выше примеров, тестировали в различных дозах в клетках A-431. Культивируемые клетки A-431 при плотности 10000 клеток на лунку трансфицировали, используя свободное

поглощение, с различными концентрациями модифицированного олигонуклеотида, указанными в таблицах ниже. После периода обработки продолжительностью приблизительно 48 часа из клеток выделяли общую РНК и измеряли уровни РНК ATXN1 с помощью количественной ОТ-ПЦР в реальном времени. Набор праймеров и зондов для ATXN1 человека RTS37573 использовали для измерения уровней РНК, как описано выше. Уровни ATXN1 корректировали относительно общего содержания РНК, измеренного с помощью RIBOGREEN®. Результаты представлены в таблицах ниже в виде процентного снижения количества РНК ATXN1 по сравнению с необработанным контролем. По возможности, полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) каждого модифицированного олигонуклеотида рассчитывали с использованием линейной регрессии на логарифмическом/линейном графике данных в Excel.

Таблица 49

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека в клетках A-431 модифицированными олигонуклеотидами

Соединение №	% от контроля				IC50 (мкМ)
	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	8000 нМ	
994310	60	32	19	12	0,2
994316	36	15	9	9	< 0,1
994318	46	12	9	7	< 0,1
994319	31	13	8	7	< 0,1
994392	50	26	13	10	< 0,1
994421	16	8	8	10	< 0,1
994492	48	25	15	15	< 0,1
994542	55	36	25	22	0,1
994612	22	11	9	9	< 0,1
994613	30	23	15	14	< 0,1
994623	59	50	40	35	0,5
994628	21	9	7	9	< 0,1
994631	42	25	12	10	< 0,1
994645	90	78	68	56	> 8,0
994646	64	39	28	21	0,3
994652	24	11	9	9	< 0,1
994653	35	21	13	11	< 0,1
994812	31	13	9	8	< 0,1

Таблица 50

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека в клетках A-431

модифицированными олигонуклеотидами

Соединение №	% от контроля				IC50 (мкМ)
	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	8000 нМ	
994315	7	6	6	7	< 0,1
994320	11	7	4	5	< 0,1
994321	42	25	13	6	< 0,1
994395	41	27	21	12	< 0,1
994609	18	9	8	7	< 0,1
994610	94	95	79	63	> 8,0
994612	23	11	9	10	< 0,1
994616	70	51	40	27	0,7
994618	60	25	16	14	0,1
994619	53	32	18	10	< 0,1
994642	52	26	16	11	< 0,1
994643	56	35	23	17	0,2
994649	39	23	19	18	< 0,1
994651	21	9	7	6	< 0,1
994656	62	35	20	14	0,2
994696	34	17	12	9	< 0,1
994698	82	58	51	36	1,9
994770	46	23	12	11	< 0,1
994913	48	30	18	12	< 0,1

Таблица 51

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека модифицированными олигонуклеотидами

Соединение №	% от контроля				IC50 (мкМ)
	125 нМ	500 нМ	2000 нМ	8000 нМ	
994328	115	120	134	116	> 8,0
994597	57	24	11	10	< 0,1
994599	55	36	30	22	0,1
994612	28	12	8	12	< 0,1
994630	68	43	26	15	0,4
994638	76	40	22	15	0,4
994693	78	55	35	17	0,8

994700	12	5	4	4	< 0,1
994701	63	36	19	16	0,2
994702	50	27	16	12	< 0,1
994703	66	43	29	16	0,4
994717	11	8	9	6	< 0,1
994732	21	11	9	9	< 0,1
994734	9	4	2	2	< 0,1
994735	49	21	15	14	< 0,1
994740	67	37	20	15	0,3
994743	23	11	9	11	< 0,1
994756	39	21	13	12	< 0,1
994918	63	41	24	15	0,3

Таблица 52

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека модифицированными олигонуклеотидами

Соединение №	**% от контроля**				**IC50 (мкМ)**
	125 нМ	**500 нМ**	**2000 нМ**	**8000 нМ**	
994313	63	31	15	9	0,2
994314	41	19	10	15	< 0,1
994329	18	7	5	5	< 0,1
994346	17	8	6	8	< 0,1
994449	28	9	8	10	< 0,1
994466	103	104	79	79	> 8,0
994474	36	14	13	11	< 0,1
994497	16	9	9	10	< 0,1
994561	34	17	12	10	< 0,1
994571	95	77	76	73	> 8,0
994612	26	12	10	9	< 0,1
994690	87	60	42	40	1,9
994697	23	10	6	5	< 0,1
994706	12	7	5	5	< 0,1
994713	79	61	24	11	0,7
994731	65	31	18	16	0,2
994761	57	25	14	14	< 0,1

994835	75	36	21	19	0,4
994848	61	33	22	16	0,2

Пример 4: Конструирование модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных нуклеиновой кислоте ATXN1 человека.

Модифицированные олигонуклеотиды разрабатывали и синтезировали, как указано в таблицах ниже.

Соединения в таблице 53 представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2'-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5' крыла состоит из пяти 2'-MOE нуклеозидов и сегмент 3' крыла состоит из пяти 2'-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5' к 3'): eeeeeddddddddddeeeee; где «d» представляет 2'-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, а «e» представляет 2'-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5' к 3'): sooossssssssssooss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 53

5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**SEQ ID No.**
1342029	TGATTGTGTTCCATTGTAAA	7023	7042	461276	461295	3533
1342030	GAGTTGTCCATAGTCATGAA	4432	4451	458685	458704	3534
1342031	CGAGTTGTCCATAGTCATGA	4433	4452	458686	458705	3535
1342033	TGCACTTTTGTTTCTACAGC	н/д	н/д	441087	441106	3536
1342034	AGGCCTTGCACTTTTGTTTC	н/д	н/д	441093	441112	3537
1342035	AAGTGGCACCCGAGTTGTCC	4443	4462	458696	458715	3538

1342036	GCCTTGCACTTTTGTTTCTA	н/д	н/д	441091	441110	3539
1342037	GATTGTGTTCCATTGTAAAC	7022	7041	461275	461294	3540
1342039	GTGGATCCAGTCAATTCAAT	6023	6042	460276	460295	3541
1342040	AATAGCAGCTATTTCATGAC	н/д	н/д	439446	439465	3542
1342044	TGGATCCAGTCAATTCAATA	6022	6041	460275	460294	3543
1342045	TCAATTCAATACTCGAAGTA	6013	6032	460266	460285	3544
1342046	GGATCCAGTCAATTCAATAC	6021	6040	460274	460293	3545
1342050	CAATGACTCTTCACTCATGT	н/д	н/д	440235	440254	3546
1342051	ACTATTTTCAACTCAAGCTG	н/д	н/д	439428	439447	3547
1342052	GACTCTTCACTCATGTTTAT	н/д	н/д	440231	440250	3548
1342053	GGTACTGGCTCATCAGTTGT	н/д	н/д	444368	444387	3549
1342054	AATGACTCTTCACTCATGTT	н/д	н/д	440234	440253	3550
1342055	AGCAATGACTCTTCACTCAT	н/д	н/д	440237	440256	3551
1342057	AAGCAATGACTCTTCACTCA	н/д	н/д	440238	440257	3552
1342060	AACCAATCTATCACACCAAT	н/д	н/д	444348	444367	3553
1342063	AGCCATCCAAGTAAGAATAT	5475	5494	459728	459747	3554
1342065	ACCAATCTATCACACCAATG	н/д	н/д	444347	444366	3555

1342066	CAATCTATCACACCAATGCA	н/д	н/д	444345	444364	3556
1342068	CAGCCATCCAAGTAAGAATA	5476	5495	459729	459748	3557
1342069	TATTGTCACATACTAGTTCA	4755	4774	459008	459027	3558
1342070	CTGACTAATTTCTTGGTGAT	7039	7058	461292	461311	3559
1342074	GTGGTCATTTATTGTCACAT	4764	4783	459017	459036	3560
1342075	GTCACATACTAGTTCATAAT	4751	4770	459004	459023	3561
1342076	TTATTGTCACATACTAGTTC	4756	4775	459009	459028	3562
1342032	CCCGAGTTGTCCATAGTCAT	4435	4454	458688	458707	3563
1342038	CATTGTAAACGCAAAAGGCC	7012	7031	461265	461284	3564
1342041	CAGTCAATTCAATACTCGAA	6016	6035	460269	460288	3565
1342042	GTCCATAGTCATGAACTATA	4427	4446	458680	458699	3566
1342043	ATAGCAGCTATTTCATGACT	н/д	н/д	439445	439464	3567
1342047	GTCAATTCAATACTCGAAGT	6014	6033	460267	460286	3568
1342048	GATCCAGTCAATTCAATACT	6020	6039	460273	460292	3569
1342049	TAACCAATCTATCACACCAA	н/д	н/д	444349	444368	3570
1342056	ATGACTCTTCACTCATGTTT	н/д	н/д	440233	440252	3571
1342058	GACTATTTTCAACTCAAGCT	н/д	н/д	439429	439448	3572

1342059	CTTGGTGGTCATTTATTGTC	4768	4787	459021	459040	3573
1342061	GGTGGTCATTTATTGTCACA	4765	4784	459018	459037	3574
1342062	TAGTTGCAGCCATCCAAGTA	5482	5501	459735	459754	3575
1342064	TGGTGGTCATTTATTGTCAC	4766	4785	459019	459038	3576
1342067	GTTCAGTTTAGTTGCAGCCA	5490	5509	459743	459762	3577
1342071	CATACTAGTTCATAATTCAC	4747	4766	459000	459019	3578
1342072	TCGCCCTGACTAATTTCTTG	7044	7063	461297	461316	3579
1342073	CCCTGACTAATTTCTTGGTG	7041	7060	461294	461313	3580
1342077	GCCCTGACTAATTTCTTGGT	7042	7061	461295	461314	3581

Соединения в таблице 54 представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов и сегмент 3’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeddddddddddeeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): sssossssssssssosss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 54

5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID No.
1364280	ACCCGAGTTGTCCATAGTCA	4436	4455	458689	458708	582
1364281	CCACGCTTTTATTTTCTGAT	н/д	н/д	439093	439112	2074
1364282	GCCTTTATAACTTTTCTTTC	н/д	н/д	446680	446699	2552
1364283	GGTCATTTATTGTCACATAC	4762	4781	459015	459034	194
1364285	ATTTTCTTTTTTCTGTGCCT	н/д	н/д	452653	452672	488
1367569	TTCCTCTTACCATCAAAGGC	5906	5925	460159	460178	2502
1367572	CGTGGGTGTTCGCTCTCTCC	4256	4275	458509	458528	3582
1367573	GCGTGGGTGTTCGCTCTCTC	4257	4276	458510	458529	3583
1367575	CTCTTACCATCAAAGGCTAA	5903	5922	460156	460175	3584
1367576	CCTCTTACCATCAAAGGCTA	5904	5923	460157	460176	2425
1367577	TCCTCTTACCATCAAAGGCT	5905	5924	460158	460177	431
1367580	CAGCCCGTATTCCTCTTACC	5915	5934	460168	460187	509
1367581	TGTGGCAGCCCGTATTCCTC	5920	5939	460173	460192	3585
1367586	GGGTGTTCGCTCTCTCCCTC	4253	4272	458506	458525	3586

1367588	GTGGGTGTTCGCTCTCTCCC	4255	4274	458508	458527	3587
1367589	CCGTATTCCTCTTACCATCA	5911	5930	460164	460183	3588
1367590	GTATTCCTCTTACCATCAAA	5909	5928	460162	460181	3589
1367591	CCCGTATTCCTCTTACCATC	5912	5931	460165	460184	3590
1394153	CCCGAGTTGTCCATAGTCAT	4435	4454	458688	458707	3563
1394154	GCACCCGAGTTGTCCATAGT	4438	4457	458691	458710	3605
1394155	CACCCGAGTTGTCCATAGTC	4437	4456	458690	458709	3593
1394156	GTCAGGTATTTGTTCAGTTT	5501	5520	459754	459773	3402
1394157	TGTTCAGTTTAGTTGCAGCC	5491	5510	459744	459763	274
1394158	TTGTTCAGTTTAGTTGCAGC	5492	5511	459745	459764	3655
1394159	GTTCAGTTTAGTTGCAGCCA	5490	5509	459743	459762	3577
1394160	TCAGGTATTTGTTCAGTTTA	5500	5519	459753	459772	3331
1394161	GCCCGTATTCCTCTTACCAT	5913	5932	460166	460185	2579
1394507	GGTGGTCATTTATTGTCACA	4765	4784	459018	459037	3574
1394508	GTGATTGTGTTCCATTGTAA	7024	7043	461277	461296	201
1394510	CCTTGCACTTTTGTTTCTAC	н/д	н/д	441090	441109	321
1394511	GTGGTCATTTATTGTCACAT	4764	4783	459017	459036	3560

1394512	ATGTGTTCTTAAATTCTCTA	8210	8229	462463	462482	1583
1394513	GCACGGTATTAGTGTCTTCA	7892	7911	462145	462164	126
1394514	GCTTCTCAAATCAGGTGTAC	8481	8500	462734	462753	1045
1394515	TGATTGTGTTCCATTGTAAA	7023	7042	461276	461295	3533
1394516	GTTTGTTGGTTTCTTATTAA	7083	7102	461336	461355	46
1394517	CTGTATATTTATTACTTGAT	8228	8247	462481	462500	1891
1394518	TGGTCATTTATTGTCACATA	4763	4782	459016	459035	3038

Соединения в таблице 55 представляют собой 6-10-4 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5’ крыла состоит из шести 2’-MOE нуклеозидов и сегмент 3’ крыла состоит из четырех 2’-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeeddddddddddeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): soooooossssssssssoss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 55

6-10-4 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**SEQ ID No.**
1371806	GTTCGCTCTCTCCCTCTCCC	4249	4268	458502	458521	114
1371807	TTTTCTTTTCGCCCTGA	7052	7071	461305	461324	3591

	CTA					
1371808	TCATTTATTGTCACATA CTA	4760	4779	459013	459032	3592
1371809	CACCCGAGTTGTCCAT AGTC	4437	4456	458690	458709	3593
1371810	GTCATTTATTGTCACAT ACT	4761	4780	459014	459033	3594
1371811	TTTTTTCTTTTCGCCCT GAC	7054	7073	461307	461326	3595
1371812	GTTGTCCATAGTCATG AACT	4430	4449	458683	458702	3596
1371813	TAATTCACATTCATCCC TTT	4735	4754	458988	459007	3597
1371814	CCCTGACTAATTTCTTG GTG	7041	7060	461294	461313	3580
1371815	ATAATTCACATTCATCC CTT	4736	4755	458989	459008	2268
1371816	TGGTCATTTATTGTCAC ATA	4763	4782	459016	459035	3038
1371817	TTGTCCATAGTCATGA ACTA	4429	4448	458682	458701	2421
1371818	AGTTGCAGCCATCCAA GTAA	5481	5500	459734	459753	2655
1371819	GTTCATAATTCACATTC ATC	4740	4759	458993	459012	2499
1371820	GCCCCCAAACCCATTT TCTT	н/д	н/д	452665	452684	1026
1371821	CAGCCATCCAAGTAAG AATA	5476	5495	459729	459748	3557
1371822	TTCATAATTCACATTCA TCC	4739	4758	458992	459011	2422
1371823	GAGAACAAAGTCTATG TGGC	5934	5953	460187	460206	2733
1371824	CCCGAGTTGTCCATAG	4435	4454	458688	458707	3563

	TCAT					
1371825	AGCCCGTATTCCTCTTACCA	5914	5933	460167	460186	2656
1371826	TCCTAACACTGCACAGAAAC	4279	4298	458532	458551	3598
1371827	TCAGGTATTTGTTCAGTTTA	5500	5519	459753	459772	3331
1371828	TCCATAGTCATGAACTATAA	4426	4445	458679	458698	3599
1371829	GTCAGGTATTTGTTCAGTTT	5501	5520	459754	459773	3402
1371830	GTGATTGTGTTCCATTGTAA	7024	7043	461277	461296	201
1371831	CCATAGTCATGAACTATAAA	4425	4444	458678	458697	3600
1371832	TTTTTCTGTGCCTCCTGACC	н/д	н/д	452646	452665	795
1371833	TGATTGTGTTCCATTGTAAA	7023	7042	461276	461295	3533
1371834	CCTGACTAATTTCTTGGTGA	7040	7059	461293	461312	2350
1371835	CATAGTCATGAACTATAAAC	4424	4443	458677	458696	3601
1371836	GAGTTGTCCATAGTCATGAA	4432	4451	458685	458704	3534
1371837	AAAGAAAAGTCAGGTATTTG	5509	5528	459762	459781	3332
1371838	GCCCTGACTAATTTCTTGGT	7042	7061	461295	461314	3581
1371839	ACAGAAACCAGCGTGGGTGT	4267	4286	458520	458539	3602
1371840	CTGACTAATTTCTTGGTGAT	7039	7058	461292	461311	3559
1371841	CCTCTTACCATCAAAG	5904	5923	460157	460176	2425

	GCTA					
1371842	GCCCGTATTCCTCTTACCAT	5913	5932	460166	460185	2579
1371843	GCAGCCATCCAAGTAAGAAT	5477	5496	459730	459749	2578
1371844	TCATAATTCACATTCATCCC	4738	4757	458991	459010	2345
1371845	AGTTCATAATTCACATTCAT	4741	4760	458994	459013	2576
1371846	GTGTTCCATTGTAAACGCAA	7018	7037	461271	461290	123
1371847	ATTTTCTTTTTTCTGTGCCT	н/д	н/д	452653	452672	488
1371848	GGTCATTTATTGTCACATAC	4762	4781	459015	459034	194
1371849	TCCTCTTACCATCAAAGGCT	5905	5924	460158	460177	431
1371850	TGGGTGTTCGCTCTCTCCCT	4254	4273	458507	458526	270
1371851	ACCCGAGTTGTCCATAGTCA	4436	4455	458689	458708	582
1371852	CTGCACAGAAACCAGCGTGG	4271	4290	458524	458543	3603
1371853	CATAATTCACATTCATCCCT	4737	4756	458990	459009	3604
1371854	GCACCCGAGTTGTCCATAGT	4438	4457	458691	458710	3605
1371855	TTTTTCTTTTCGCCCTGACT	7053	7072	461306	461325	3606
1371856	ACTGCACAGAAACCAGCGTG	4272	4291	458525	458544	3607
1371857	TGTGTTCCATTGTAAACGCA	7019	7038	461272	461291	3608
1371858	CCTAACACTGCACAGA	4278	4297	458531	458550	3609

	AACC					
1371859	TTTTATCCCAGTCATTGGCC	н/д	н/д	452682	452701	3610
1371860	CCAGTCATTGGCCCCCAAAC	н/д	н/д	452675	452694	3611
1371861	GGGTGTTCGCTCTCTCCCTC	4253	4272	458506	458525	3586
1371862	TTTTCTGTGCCTCCTGACCT	н/д	н/д	452645	452664	3612
1371863	GACCTCTACCCTTGTGAGCA	н/д	н/д	452630	452649	3613
1371864	CACTGCACAGAAACCAGCGT	4273	4292	458526	458545	3614
1371865	TTAATGAGAACAAAGTCTAT	5939	5958	460192	460211	3615
1371866	CATCCAAGTAAGAATATTTA	5472	5491	459725	459744	3616
1371867	AACACTGCACAGAAACCAGC	4275	4294	458528	458547	3617
1371868	AATGAGAACAAAGTCTATGT	5937	5956	460190	460209	3618
1371869	GCCATCCAAGTAAGAATATT	5474	5493	459727	459746	3619
1371870	TGTGGCAGCCCGTATTCCTC	5920	5939	460173	460192	3585
1371871	GTTGCAGCCATCCAAGTAAG	5480	5499	459733	459752	3620
1371872	CCGAGTTGTCCATAGTCATG	4434	4453	458687	458706	3621
1371873	CAAAGTCTATGTGGCAGCCC	5929	5948	460182	460201	3622
1371874	TAACACTGCACAGAAACCAG	4276	4295	458529	458548	3623
1371875	CCCGTATTCCTCTTACC	5912	5931	460165	460184	3590

	ATC					
1371876	CAGTTTAGTTGCAGCC ATCC	5487	5506	459740	459759	3624
1371877	GTATTCCTCTTACCATC AAA	5909	5928	460162	460181	3589
1394164	TGTTCAGTTTAGTTGCA GCC	5491	5510	459744	459763	274
1394165	CCGTATTCCTCTTACCA TCA	5911	5930	460164	460183	3588
1394166	TTCAGTTTAGTTGCAGC CAT	5489	5508	459742	459761	3190
1394167	TTGTTCAGTTTAGTTGC AGC	5492	5511	459745	459764	3655
1394168	GTTCAGTTTAGTTGCA GCCA	5490	5509	459743	459762	3577
1394522	GCCTTTATAACTTTTCT TTC	н/д	н/д	446680	446699	2552
1394523	GGTGGTCATTTATTGTC ACA	4765	4784	459018	459037	3574
1394524	CAGCCCGTATTCCTCTT ACC	5915	5934	460168	460187	509
1394525	GCTTCTCAAATCAGGT GTAC	8481	8500	462734	462753	1045
1394526	CCACGCTTTTATTTTCT GAT	н/д	н/д	439093	439112	2074
1394527	GTGGTCATTTATTGTCA CAT	4764	4783	459017	459036	3560
1394528	ATGTGTTCTTAAATTCT CTA	8210	8229	462463	462482	1583
1394529	GCACGGTATTAGTGTC TTCA	7892	7911	462145	462164	126
1394530	GTTTGTTGGTTTCTTAT TAA	7083	7102	461336	461355	46
1394531	CTGTATATTTATTACTT	8228	8247	462481	462500	1891

	GAT					
1394532	CCTTGCACTTTTGTTTC TAC	н/д	н/д	441090	441109	321

Соединения в таблице 56 представляют собой 5-8-4 смешанные MOE/cEt гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 17 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из восьми 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов и сегмент 3’ крыла состоит из двух cEt нуклеозидов и двух 2’-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeedddddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «k» представляет cEt сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): sssossssssssoss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 56

5-8-4 MOE/cEt гэпмеры со смешанными крыльями и со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID No.
1365254	CACGCTTTTATTTTCTG	н/д	н/д	439095	439111	3625
1365255	CCACGCTTTTATTTTCT	н/д	н/д	439096	439112	3626
1365258	TTTATAACTTTTCTTTC	н/д	н/д	446680	446696	3627
1365259	CTTTATAACTTTTCTTT	н/д	н/д	446681	446697	3628
1365260	CCTTTATAACTTTTCTT	н/д	н/д	446682	446698	3629
1365261	GCCTTTATAACTTTTCT	н/д	н/д	446683	446699	3630
1365262	TCATTTATTGTCACATA	4763	4779	459016	459032	3631
1365263	CATTTATTGTCACATAC	4762	4778	459015	459031	3632
1365264	GTCATTTATTGTCACAT	4764	4780	459017	459033	3633
1365265	GGTCATTTATTGTCACA	4765	4781	459018	459034	3634
1365267	CCGAGTTGTCCATAGTC	4437	4453	458690	458706	3635
1365268	CCCGAGTTGTCCATAGT	4438	4454	458691	458707	3636
1365270	ACCCGAGTTGTCCATAG	4439	4455	458692	458708	3637
1365271	TCAGTTTAGTTGCAGCC	5491	5507	459744	459760	3638
1365272	CAGTTTAGTTGCAGCC	5490	5506	459743	459759	3639

	A					
1365274	TTCAGTTTAGTTGCAGC	5492	5508	459745	459761	3640
1365275	TTCTTTTTTCTGTGCCT	н/д	н/д	452653	452669	3641

Соединения в таблице 57 представляют собой 5-8-4 смешанные гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Смешанные гэпмеры имеют смешанные cEt/MOE крылья и 2’-OMe модифицированный нуклеозид в положении 2 гэпа. Гэпмеры имеют длину 17 нуклеозидов, при этом сегмент 5’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов, сегмент 3’ крыла состоит из двух cEt нуклеозидов и двух 2’-MOE нуклеозидов. Гэп имеет длину восемь нуклеозидов и имеет нуклеозид, содержащий 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент в положениях 1, 3, 4, 5, 6, 7 и 8 гэпа (если считать с 5’ конца) и 2’-OMe нуклеозид в положении 2 гэпа (если считать с 5’ конца). Сахарный мотив смешанных гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeedydddddkkee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, «y» представляет 2'-O-метилрибозный сахарный фрагмент, «k» представляет cEt сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): sssossssssssoss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 57

5-8-4 MOE/cEt смешанные гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**SEQ ID No.**
1365278	CGCTTTUATTTTCTGAT	н/д	н/д	439093	439109	3642
1365281	CCACGCUTTTATTTTCT	н/д	н/д	439096	439112	3643
1365282	TTTATAACTTTTCTTTC	н/д	н/д	446680	446696	3627
1365283	CCTTTAUAACTTTTCTT	н/д	н/д	446682	446698	3644
1365284	GCCTTTATAACTTTTCT	н/д	н/д	446683	446699	3630
1365285	CATTTAUTGTCACATA	4762	4778	459015	459031	3645

	C					
1365286	TCATTTATTGTCACAT A	4763	4779	459016	459032	3631
1365287	CTTTATAACTTTTCTTT	н/д	н/д	446681	446697	3628
1365288	GTCATTUATTGTCACA T	4764	4780	459017	459033	3646
1365289	GGTCATUTATTGTCAC A	4765	4781	459018	459034	3647
1365290	CCGAGTUGTCCATAGT C	4437	4453	458690	458706	3648
1365291	CGAGTTGTCCATAGTC A	4436	4452	458689	458705	3649
1365292	ACCCGAGTTGTCCATA G	4439	4455	458692	458708	3637
1365293	TTTCTTUTTTCTGTGC C	н/д	н/д	452654	452670	3650
1365294	CAGTTTAGTTGCAGCC A	5490	5506	459743	459759	3639
1365297	TTCTTTUTTCTGTGCC T	н/д	н/д	452653	452669	3651
1365298	CCCGAGUTGTCCATA GT	4438	4454	458691	458707	3652
1365299	TTCAGTUTAGTTGCAG C	5492	5508	459745	459761	3653
1365300	TCAGTTUAGTTGCAGC C	5491	5507	459744	459760	3654

Соединения в таблице 58 представляют собой 5-8-4 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 17 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из восьми 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов и сегмент 3’ крыла состоит из четырех 2’-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeddddddddeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): sssossssssssoss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 58

5-8-4 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	Старт-сайт SEQ ID NO: 1	Стоп-сайт SEQ ID NO: 1	Старт-сайт SEQ ID NO: 2	Стоп-сайт SEQ ID NO: 2	SEQ ID No.
1385293	TCAGTTTAGTTGCAGCC	5491	5507	459744	459760	3638
1385294	GGTCATTTATTGTCACA	4765	4781	459018	459034	3634
1385295	CCGAGTTGTCCATAGTC	4437	4453	458690	458706	3635
1394533	CAGTTTAGTTGCAGCCA	5490	5506	459743	459759	3639
1394534	CGAGTTGTCCATAGTCA	4436	4452	458689	458705	3649
1394537	GCACCCGAGTTGTCCAT	4441	4457	458694	458710	3656
1394538	CAGCCCGTATTCCTCTT	5918	5934	460171	460187	3657
1394539	CACCCGAGTTGTCCATA	4440	4456	458693	458709	3658
1394540	GAGTTGTCCATAGTCAT	4435	4451	458688	458704	3659
1394541	CCCGTATTCCTCTTACC	5915	5931	460168	460184	3660
1394543	AGCCCGTATTCCTCTTA	5917	5933	460170	460186	3661
1394544	AGTTTAGTTGCAGCCAT	5489	5505	459742	459758	3662
1394545	GTATTCCTCTTACCATC	5912	5928	460165	460181	3663
1394546	TTCAGTTTAGTTGCAGC	5492	5508	459745	459761	3640

1394547	CCCGAGTTGTCCATAGT	4438	4454	458691	458707	3636
1394548	CGTATTCCTCTTACCAT	5913	5929	460166	460182	3664
1394549	TGTTCAGTTTAGTTGCA	5494	5510	459747	459763	3665
1394550	TATTCCTCTTACCATCA	5911	5927	460164	460180	3666
1394551	CCGTATTCCTCTTACCA	5914	5930	460167	460183	3667
1394552	GCCCGTATTCCTCTTAC	5916	5932	460169	460185	3668
1394553	TTGTTCAGTTTAGTTGC	5495	5511	459748	459764	3669

Соединения в таблице 59 представляют собой 5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными межнуклеозидными связями. Гэпмеры имеют длину 20 нуклеозидов, при этом сегмент центрального гэпа состоит из десяти 2’-β-D-дезоксинуклеозидов, сегмент 5’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов и сегмент 3’ крыла состоит из пяти 2’-MOE нуклеозидов. Сахарный мотив гэпмеров представляет собой (от 5’ к 3’): eeeeeddddddddddeeeee; где «d» представляет 2’-β-D-дезоксирибозильный сахарный фрагмент, а «e» представляет 2’-MOE сахарный фрагмент. Гэпмеры имеют мотив межнуклеозидной связи (от 5’ к 3’): sooossssssssssooss; где «s» представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, а «o» представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь. Все остатки цитозина представляют собой 5-метилцитозины.

Таблица 59

5-10-5 MOE гэпмеры со смешанными PO/PS межнуклеозидными связями, комплементарные ATXN1 человека

Номер соединения	**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 1**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 1**	**Старт-сайт SEQ ID NO: 2**	**Стоп-сайт SEQ ID NO: 2**	**SEQ ID No.**
1371311	CCCGTATTCCTCTTACCATC	5912	5931	460165	460184	3590
1371320	TGTGGCAGCCCGTATTCCTC	5920	5939	460173	460192	3585
1371322	CACCCGAGTTGTCCATAGTC	4437	4456	458690	458709	3593
1371325	GCACCCGAGTTGTCCAT	4438	4457	458691	458710	3605

	AGT					
1394162	TTGTTCAGTTTAGTTGC AGC	5492	5511	459745	459764	3655
1394163	CCGTATTCCTCTTACCA TCA	5911	5930	460164	460183	3588

Пример 5. Переносимость модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных ATXN1 человека, у крыс, долгосрочная оценка

В отдельных исследованиях, проводимых в одинаковых условиях, описанные выше модифицированные олигонуклеотиды тестировали на крысах линии Спрег - Доули, чтобы оценить долгосрочную переносимость олигонуклеотидов. Крысы линии Спрег - Доули получали однократную интратекально (и/т) доставляемую дозу 3 мг олигонуклеотида или ФСБ. Обученный наблюдатель еженедельно взвешивал каждое животное и оценивал его в отношении нежелательных явлений. нежелательные явления определялись как неврологическая дисфункция, не типичная для обработанных ФСБ контрольных животных, включая, но не ограничиваясь этим: аномально раскинутые конечности, аномальную походку, дрожь, паралич и спастичность. Животных, обработанные соединением № 994509, соединением № 1040500, соединением № 1041927, соединением № 1055001, соединением № 1371311 или соединением № 1385293, не демонстрировали нежелательных явлений во время исследования.

Пример 6. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных ATXN1 человека, у трансгенных мышей

Трансгенная мышиная модель была разработана др. Harry Orr и Michael Koob в Университете Миннесоты. Конструкция содержит экзон 8, интрон 8 и экзон 9 Atxn1 человека, включая полную 3’ НТО (Banfi et al. Nat. Genet. 7: 513-520, 1994) (включая нуклеозиды 435531-464889 SEQ ID NO:2), фланкируемые сайтами Frt для рекомбиназы FLP, и селекционный маркер Hygro, фланкируемый сайтами LoxN для рекомбиназы CRE. Конструкцию вводили в бластоцисты мышей. Человеческая последовательность экзона 8, интрона 8 и экзона 9 замещает экзон 7, интрон 7 и экзон 8 мышиного Atxn1. Кассету Hygro удаляли посредством рекомбинации для создания химерных мышей, экспрессирующих экзон 8 и экзон 9 человеческой кодирующей последовательности. В этой модели экспрессия человеческой РНК была обнаружена в головном мозге и спинном мозге.Присутствует делеция одного основания, которая приводит к стоп-кодону в аминокислоте 190, поэтому белок не генерируется.

Описанных выше трансгенных мышей использовали для исследования активности модифицированных олигонуклеотидов, описанных выше.

Обработка

ATXN1-трансгенных мышей обрабатывали одним ICV болюсом 300 мкг модифицированного олигонуклеотида. Группа из 3-4 мышей получала ФСБ в качестве отрицательного контроля в каждый день обработки, а значения ПЦР нормализовали

относительно контрольной группы ФСБ для мышей, обрабатываемых в тот же день. В некоторых случаях отдельных мышей, обрабатываемых заданным модифицированным олигонуклеотидом, обрабатывали в разные дни, а приведенные результаты для каждого модифицированного олигонуклеотида в таблице ниже представляют среднее по 1-3 независимым экспериментам, представляющим 1-5 обрабатываемых мышей для каждого модифицированного олигонуклеотида.

Анализ РНК

Через две недели после обработки мышей умерщвляли и экстрагировали РНК из ткани коры головного мозга для кПЦР-анализа в реальном времени экспрессии РНК ATXN1 с использованием набора праймеров и зондов RTS37573 (описанного в данном документе выше). Результаты представлены в виде процентного изменения РНК относительно контроля ФСБ, нормализованного относительно мышиного циклофилина А. Данные, указанные как «н. д.» (нет данных), означают, что для этой ткани для этого соединения доступные данные отсутствуют.

Как показано в таблице ниже, обработка модифицированными олигонуклеотидами приводила к снижению РНК ATXN1 по сравнению с контролем ФСБ.

Таблица 60

Снижение РНК ATXN1 человека у трансгенных мышей

Номер соединения	**РНК ATXN1 (% от контроля)**
994334	88
994341	80
994346	74
994351	51
994366	99
994367	83
994374	82
994375	88
994398	30
994408	72
994409	80
994413	18
994417	95
994418	54
994419	28
994421	15

994424	62
994429	63
994430	36
994434	63
994437	22
994442	76
994443	62
994447	52
994448	62
994449	58
994453	58
994458	24
994459	36
994460	50
994464	49
994465	65
994467	59
994468	43
994469	32
994484	50
994485	90
994486	37
994491	51
994492	37
994493	19
994494	26
994495	48
994501	69
994502	67
994503	63
994506	56
994507	73
994508	81
994509	33

994517	89
994518	45
994520	48
994522	55
994526	36
994527	38
994539	63
994540	44
994541	82
994543	91
994545	59
994559	84
994561	65
994562	57
994564	73
994567	81
994569	46
994571	75
994809	57
994810	50
994811	43
994813	66
994819	46
994823	42
994829	86
994831	91
994836	94
994840	71
994841	67
994854	89
994856	72
994857	73
994859	78
994874	88

994876	81
994877	42
994878	92
994885	61
994887	71
994895	52
994904	33
994906	68
994913	18
994921	51
994925	91
1040083	83
1040084	39
1040085	48
1040092	62
1040107	104
1040109	59
1040146	55
1040151	64
1040170	56
1040173	94
1040180	93
1040191	108
1040198	107
1040199	69
1040203	75
1040207	75
1040213	85
1040223	60
1040227	80
1040231	56
1040236	91
1040237	59
1040238	79

1040239	72
1040248	82
1040297	63
1040299	48
1040328	17
1040329	32
1040334	84
1040335	90
1040337	51
1040338	66
1040389	92
1040413	81
1040435	81
1040438	75
1040442	85
1040472	93
1040475	44
1040479	27
1040500	38
1040502	84
1040512	49
1040514	74
1040597	92
1040601	72
1041318	49
1041319	88
1041326	82
1041328	51
1041334	90
1041339	90
1041345	87
1041355	63
1041366	71
1041390	41

1041398	48
1041400	72
1041406	98
1041409	37
1041413	62
1041425	69
1041429	65
1041433	73
1041434	103
1041438	85
1041439	66
1041441	86
1041443	101
1041455	77
1041469	75
1041471	48
1041486	48
1041489	101
1041498	43
1041527	95
1041532	85
1041537	87
1041548	98
1041550	114
1041557	83
1041567	71
1041575	103
1041597	119
1041603	96
1041605	82
1041608	76
1041623	64
1041636	70
1041649	94

1041653	84
1041676	91
1041679	88
1041682	103
1041699	75
1041729	79
1041733	113
1041736	72
1041746	42
1041757	66
1041768	63
1041769	47
1041776	99
1041777	86
1041927	37
1042257	105
1042471	60
1055001	27
1055004	34
1055006	46
1055007	34
1055012	63
1055013	76
1055014	50
1055017	92
1055020	71
1055025	95
1055027	73
1055035	68
1055046	98
1055050	73
1342029	49
1342030	107
1342031	80

1342032	48
1342033	77
1342034	92
1342035	89
1342036	60
1342037	89
1342038	63
1342039	86
1342040	117
1342041	58
1342042	80
1342043	95
1342044	78
1342045	101
1342046	83
1342047	86
1342048	64
1342049	88
1342050	107
1342051	80
1342052	98
1342053	87
1342054	106
1342055	97
1342056	86
1342057	99
1342058	55
1342059	97
1342060	107
1342061	86
1342062	73
1342063	68
1342064	68
1342065	76

1342066	98
1342067	25
1342068	58
1342069	83
1342070	94
1342071	88
1342072	82
1342073	77
1342074	74
1342075	43
1342076	86
1342077	69
1364280	36
1364281	48
1364282	41
1364283	26
1364285	29
1365254	65
1365255	62
1365258	123
1365259	121
1365260	94
1365261	49
1365262	76
1365263	69
1365264	43
1365265	34
1365267	44
1365268	44
1365270	49
1365271	28
1365272	38
1365274	46
1365275	51

1365278	81
1365281	71
1365282	92
1365283	83
1365284	92
1365285	76
1365286	79
1365287	61
1365288	71
1365289	72
1365290	69
1365291	55
1365292	45
1365293	94
1365294	65
1365297	96
1365298	53
1365299	75
1365300	51
1367569	80
1367572	53
1367573	44
1367575	99
1367576	89
1367577	52
1367580	46
1367581	42
1367586	66
1367588	59
1367589	19
1367590	80
1367591	21
1371311	24
1371320	66

1371322	79
1371325	48
1371806	52
1371807	70
1371808	78
1371809	62
1371810	50
1371811	74
1371812	89
1371813	112
1371814	70
1371815	76
1371816	51
1371817	62
1371818	35
1371819	49
1371820	68
1371821	62
1371822	60
1371823	90
1371824	60
1371825	29
1371826	70
1371827	59
1371828	63
1371829	32
1371830	60
1371831	86
1371832	84
1371833	81
1371834	89
1371835	92
1371836	111
1371837	96

1371838	90
1371839	81
1371840	87
1371841	83
1371842	29
1371843	71
1371844	59
1371845	73
1371846	62
1371847	82
1371848	38
1371849	72
1371850	78
1371851	49
1371852	89
1371853	66
1371854	37
1371855	36
1371856	77
1371857	76
1371858	104
1371859	94
1371860	98
1371861	86
1371862	75
1371863	68
1371864	81
1371865	87
1371866	58
1371867	83
1371868	85
1371869	70
1371870	46
1371871	60

1371872	56
1371873	78
1371874	77
1371875	17
1371876	39
1371877	48
1385293	31
1385294	25
1385295	27
1394153	41
1394154	65
1394155	49
1394156	40
1394157	30
1394158	33
1394159	24
1394160	30
1394161	29
1394162	45
1394163	35
1394164	42
1394165	43
1394166	43
1394167	28
1394168	33
1394507	46
1394508	63
1394510	66
1394511	77
1394512	54
1394513	38
1394514	73
1394515	87
1394516	72

1394517	91
1394518	73
1394522	40
1394523	86
1394524	32
1394525	43
1394526	8
1394527	68
1394528	71
1394529	38
1394530	38
1394531	65
1394532	42
1394533	38
1394534	66
1394537	45
1394538	54
1394539	58
1394540	59
1394541	67
1394543	46
1394544	43
1394545	66
1394546	26
1394547	53
1394548	88
1394549	51
1394550	92
1394551	48
1394552	33
1394553	85

Пример 7. Активность модифицированных олигонуклеотидов, комплементарных ATXN1 человека, у трансгенных мышей, многократные дозы

Описанные выше модифицированные олигонуклеотиды тестировали на

трансгенных мышах ATXN1, описанных выше в данном документе.

Обработка

ATXN1-трансгенных мышей разделяли на группы по 3-4 мыши в каждой. Каждая мышь получала один ICV болюс модифицированного олигонуклеотида в дозах, описанных в таблицах ниже, а через две недели животных умерщвляли. Группа из 4 мышей получала ФСБ в качестве отрицательного контроля для каждого эксперимента. Каждая таблица представляет отдельный эксперимент.

Анализ РНК

Через две недели мышей умерщвляли и экстрагировали РНК из ткани коры головного мозга для ПЦР-анализа в реальном времени измерения экспрессии РНК ATXN1 с использованием набора праймеров и зондов RTS37573. Результаты представлены в виде процентного изменения РНК относительно контроля ФСБ, нормализованного относительно мышиного циклофилина A (измерения проведены с помощью набора праймеров и зондов m_cyclo24, описанного в данном документе выше). Значения ED50 рассчитывали в GraphPad Prism. Н/Д означает, что для данного эксперимента невозможно точно рассчитать значение ED50.

Как показано в таблицах ниже, обработка модифицированными олигонуклеотидами приводила к дозозависимому снижению РНК ATXN1 по сравнению с контролем ФСБ.

Таблица 61

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека в коре головного мозга трансгенных мышей

ID соединения	Доза (мкг)	РНК ATXN1 (% от контроля)	ED50 (мкг)
1040479	10	97	669,1
	30	86	
	100	87	
	300	59	
	700	51	
1040500	10	87	126,2
	30	83	
	100	59	
	300	44	
	700	22	
1367591	10	80	40,59
	30	66	
	100	32	
	300	23	

	700	22	
1371311	10	76	36,11
	30	57	
	100	45	
	300	19	
	700	14	
1371875	10	70	30,41
	30	67	
	100	25	
	300	12	
	700	9	
1394161	10	71	36,04
	30	68	
	100	35	
	300	18	
	700	8	

Таблица 62

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека у трансгенных мышей

ID соединения	Доза (мкг)	кортикальный слой	
		РНК ATXN1 (% от контроля)	ED50 (мкг)
1041409	10	94	277,3
	30	88	
	100	78	
	300	56	
	700	34	
1055001	10	91	144
	30	89	
	100	75	
	300	23	
	700	18	
1055007	10	104	156,9
	30	88	
	100	75	

	300	31	
	700	22	
1371827	10	92	87,95
	30	77	
	100	50	
	300	34	
	700	22	

Таблица 63

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека у трансгенных мышей

ID соединения	Доза (мкг)	кортикальный слой	
		РНК ATXN1 (% от контроля)	ED50 (мкг)
994823	10	110	308,3
	30	96	
	100	72	
	300	64	
	700	32	
1385293	10	90	93,14
	30	75	
	100	63	
	300	25	
	700	15	

Таблица 64

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека у трансгенных мышей

ID соединения	Доза (мкг)	кортикальный слой	
		РНК ATXN1 (% от контроля)	ED50 (мкг)
994492	10	78	72,25
	30	72	
	100	52	
	300	41	
	700	22	
994509	10	80	27,84
	30	53	
	100	30	

	300	20	
	700	17	

Таблица 65

Дозозависимое процентное снижение РНК ATXN1 человека у трансгенных мышей

ID соединения	Доза (мкг)	кортикальный слой	
		РНК ATXN1 (% от контроля)	ED50 (мкг)
1041927	10	72	52,22
	30	71	
	100	41	
	300	29	
	700	33	
994419	10	83	50,14
	30	65	
	100	46	
	300	22	
	700	17	
1394155	10	72	105,4
	30	70	
	100	60	
	300	41	
	700	40	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, при этом последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной участку нуклеиновой кислоты ATXN1 эквивалентной длины, а модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модификацию, выбранную из модифицированного сахарного фрагмента и модифицированной межнуклеозидной связи.

2. Олигомерное соединение по п. 1, отличающееся тем, что нуклеиновая кислота ATXN1 имеет последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или SEQ ID NO: 6.

3. Олигомерное соединение по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку в пределах нуклеиновых оснований:

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5472-5552 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5906-6005 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 7868-7911 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 8481-8514 в SEQ ID NO: 1; или

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 446679-446706 в SEQ ID NO: 2.

4. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 80% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку в пределах нуклеиновых оснований:

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5489-5508 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5491-5507 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 5912-5931 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 7892-7911 в SEQ ID NO: 1;

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 8481-8500 в SEQ ID NO: 1; или

имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновых оснований 446680-446699 в SEQ ID NO: 2.

5. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-4, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или 100% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновой кислоты ATXN1.

6. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3624 или 3655.

7. Олигомерное соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 12, 13, 14, 15, 16 или 17 смежных нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 3625-3654 или 3656-3669.

8. Олигомерное соединение по п. 6 или п. 7, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3669.

9. Олигомерное соединение по п. 8, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований любой из SEQ ID NO: 22-3669.

10. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 или по меньшей мере 17 смежных нуклеиновых оснований последовательности, выбранной из:

SEQ ID NO: 196, 274, 352, 430, 508, 2578, 2655, 2732, 2809, 2886, 2963, 3121, 3122, 3190, 3191, 3192, 3262, 3330, 3331, 3332, 3401, 3402, 3575, 3577, 3620, 3624, 3638-3640, 3653-3655, 3662, 3665, 3669;

SEQ ID No: 42, 120, 198, 276, 509, 587, 2502, 2579, 2656, 2733, 2810, 2887, 2964, 3585, 3588-3590, 3615, 3618, 3622, 3657, 3660, 3661, 3663, 3664, 3666-3668;

SEQ ID No: 48, 126, 2044, 2121;

SEQ ID No: 128, 206, 284, 1045, 1122, 1199 и 1276; или

SEQ ID No: 2475, 2552, 2629, 2706, 2783, 3627-3630, 3644.

11. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей

мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16 или 17 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 3638.

12. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-9, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую по меньшей мере 8, по меньшей мере 9, по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17, по меньшей мере 18, по меньшей мере 19 или 20 смежных нуклеиновых оснований любой из последовательностей нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 126, 1045, 2552, 3190 или 3590.

13. Олигомерное соединение по п. 10 или п. 11, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17-30 связанных нуклеозидов и имеет последовательность нуклеиновых оснований, содержащую последовательность нуклеиновых оснований любой из 126, 1045, 2552, 3190, 3590 или 3638.

14. Олигомерное соединение по п. 13, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет последовательность нуклеиновых оснований, состоящую из последовательности нуклеиновых оснований любой из 126, 1045, 2552, 3190, 3590 или 3638.

15. Олигомерное соединение по любому из пп. 6-14, отличающееся тем, что последовательность нуклеиновых оснований модифицированного олигонуклеотида является по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90%, по меньшей мере на 95% или 100% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку нуклеиновой кислоты ATXN1, при этом нуклеиновая кислота ATXN1 имеет последовательность нуклеиновых оснований SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 5, или SEQ ID NO: 6.

16. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент.

17. Олигомерное соединение по п. 16, отличающееся тем, что модифицированный сахарный фрагмент содержит бициклический сахарный фрагмент.

18. Олигомерное соединение по п. 17, отличающееся тем, что бициклический сахарный фрагмент содержит мостик 2'-4', выбранный из $-O-CH_2-$ и $-O-CH(CH_3)-$.

19. Олигомерное соединение по любому из пп. 16-18, отличающееся тем, что модифицированный нуклеозид содержит небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

20. Олигомерное соединение по п. 19, отличающееся тем, что небициклический модифицированный сахарный фрагмент представляет собой сахарный фрагмент 2’-MOE или модифицированный сахарный фрагмент 2’-OMe.

21. Олигомерное соединение по любому из пп. 16-20, отличающееся тем, что по меньшей мере один нуклеозид модифицированного олигонуклеотида содержит суррогат сахара.

22. Олигомерное соединение по п. 21, отличающееся тем, что суррогат сахара выбран из морфолино и ПНК.

23. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-16 или 19-22, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид не содержит бициклический сахарный фрагмент.

24. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одну модифицированную межнуклеозидную связь.

25. Олигомерное соединение по п. 24, отличающееся тем, что по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

26. Олигомерное соединение по п. 24 или п. 25, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

27. Олигомерное соединение по п. 26, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

28. Олигомерное соединение по любому из пп. 24-25, отличающееся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

29. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-23, отличающееся тем, что каждая межнуклеозидная связь модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

30. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-29, отличающееся тем, что по меньшей мере 10, по меньшей мере 11, по меньшей мере 12, по меньшей мере 13, по меньшей мере 14, по меньшей мере 15, по меньшей мере 16, по меньшей мере 17 или по меньшей мере 18 межнуклеозидных связей модифицированного олигонуклеотида представляют собой фосфоротиоатные межнуклеозидные связи.

31. Олигомерное соединение по п. 21, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет мотив межнуклеозидной связи, выбранный из: soooss$\underset{\text{s}}{\text{s}}$sssssssssssooss, sssosssssssssssosss, sssosssssssssoss или soooooss$\underset{\text{s}}{\text{s}}$sssssssoss; где

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь и o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

32. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-31, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит модифицированное нуклеиновое основание.

33. Олигомерное соединение по п. 32, отличающееся тем, что модифицированное нуклеиновое основание представляет собой 5-метилцитозин.

34. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид содержит дезокси-область, состоящую из 5-12 смежных 2’-дезоксинуклеозидов.

35. Олигомерное соединение по п. 34, отличающееся тем, что каждый нуклеозид дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

36. Олигомерное соединение по п. 34 или п. 35, отличающееся тем, что дезокси-область состоит из 6, 7, 8, 9, 10 или 6-10 связанных нуклеозидов.

37. Олигомерное соединение по любому из пп. 34-36, отличающееся тем, что каждый нуклеозид, непосредственно смежный с дезокси-областью, содержит модифицированный сахарный фрагмент.

38. Олигомерное соединение по любому из пп. 34-36, отличающееся тем, что дезокси-область фланкируется с 5’-стороны 5’-областью, состоящей из 1-6 связанных нуклеозидов 5’-области, и с 3’-стороны 3’ внешней областью, состоящей из 1-6 связанных нуклеозидов 3’-области; при этом

3’-крайний нуклеозид 5’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент; и

5’-крайний нуклеозид 3’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

39. Олигомерное соединение по п. 38, отличающееся тем, что каждый нуклеозид 3’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

40. Олигомерное соединение по п. 38 или п. 39, отличающееся тем, что каждый нуклеозид 5’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

41. Олигомерное соединение по пп. 34-40, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6-10 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 1-6 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области содержит модифицированный сахарный фрагмент.

42. Олигомерное соединение по п. 41, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 6 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

43. Олигомерное соединение по п. 41, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

центральную область, состоящую из 10 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

44. Олигомерное соединение по п. 41, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области и каждый из нуклеозидов 3’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

45. Олигомерное соединение по п. 41, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 5 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; при этом

каждый из нуклеозидов 5’-области представляет собой нуклеозид 2’-MOE, каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а каждый из нуклеозидов дезокси-области представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид.

46. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 3-7 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6-8 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 3-6 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а 5’-область имеет следующую формулу:

(Nk)n(Nd)(Nx)

где каждый Nk представляет собой бициклический нуклеозид, Nx представляет собой нуклеозид 2’-OMe, а Nd представляет собой 2’-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно 1-5.

47. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-33, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид имеет

5’-область, состоящую из 7 связанных нуклеозидов;

дезокси-область, состоящую из 6 связанных нуклеозидов; и

3’-область, состоящую из 4 связанных нуклеозидов; где

каждый из нуклеозидов 3’-области выбран из нуклеозида 2’-MOE и нуклеозида cEt, а 5’-область имеет следующую формулу:

(Nk)n(Nd)(Nx)

где каждый Nk представляет собой бициклический нуклеозид, Nx представляет собой нуклеозид 2'-OMe, а Nd представляет собой 2'-β-D-дезоксинуклеозид;

и n равно 5.

48. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 12-30, 12-22, 12-20, 14-18, 16-18, 14-20, 15-17, 15-25, 16-20 или 17-20 связанных нуклеозидов.

49. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 18-22 или 18-20 связанных нуклеозидов.

50. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-47, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 17 связанных нуклеозидов.

51. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-46, отличающееся тем, что модифицированный олигонуклеотид состоит из 20 связанных нуклеозидов.

52. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Aeo ^{m}Ceo Ges Gds Tds Ads Tds Tds Ads Gds Tds Gds Tds ^{m}Ceo Teo Tes ^{m}Ces Ae (SEQ ID NO: 126), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2'-MOE сахарный фрагмент,

d=2'-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

53. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo Teo Teo ^{m}Ces Tds ^{m}Cds Ads Ads Ads Tds ^{m}Cds Ads Gds Gds Teo Geo Tes Aes mCe (SEQ ID NO: 1045), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2'-MOE сахарный фрагмент,

d=2'-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

54. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Ges ^{m}Ceo ^{m}Ceo Teo Tes Tds Ads Tds Ads Ads ^{m}Cds Tds Tds Tds Tds ^{m}Ceo Teo Tes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 2552), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

55. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes Teo ^{m}Ceo Aeo Ges Tds Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Ads Geo ^{m}Ceo ^{m}Ces Aes Te (SEQ ID NO: 3190), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

56. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

^{m}Ces ^{m}Ceo ^{m}Ceo Geo Tes Ads Tds Tds ^{m}Cds ^{m}Cds Tds ^{m}Cds Tds Tds Ads ^{m}Ceo ^{m}Ceo Aes Tes ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3590), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

57. Соединение, содержащее модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующим химическим обозначением:

Tes ^{m}Ces Aes Geo Tes Tds Tds Ads Gds Tds Tds Gds ^{m}Cds Aeo Ges ^{m}Ces ^{m}Ce (SEQ ID NO: 3638), где

A=адениновое нуклеиновое основание,

^{m}C=5-метилцитозиновое нуклеиновое основание,

G=гуаниновое нуклеиновое основание,

T=тиминовое нуклеиновое основание,

e=2’-MOE сахарный фрагмент,

d=2’-β-D дезоксирибозиловый сахарный фрагмент,

s=фосфоротиоатная межнуклеозидная связь, и

o=фосфодиэфирная межнуклеозидная связь.

58. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-57, состоящее из модифицированного олигонуклеотида.

59. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-58, содержащее конъюгационную группу, содержащую конъюгационный фрагмент и конъюгационный линкер.

60. Олигомерное соединение по п. 59, отличающееся тем, что конъюгационный линкер состоит из одинарной связи.

61. Олигомерное соединение по п. 59, отличающееся тем, что конъюгационный линкер является расщепляемым.

62. Олигомерное соединение по п. 59, отличающееся тем, что конъюгационный линкер содержит 1-3 линкерных нуклеозида.

63. Олигомерное соединение по любому из пп. 59-61, отличающееся тем, что конъюгационный линкер не содержит какие-либо линкерные нуклеозиды.

64. Олигомерное соединение по любому из пп. 59-62, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце модифицированного олигонуклеотида.

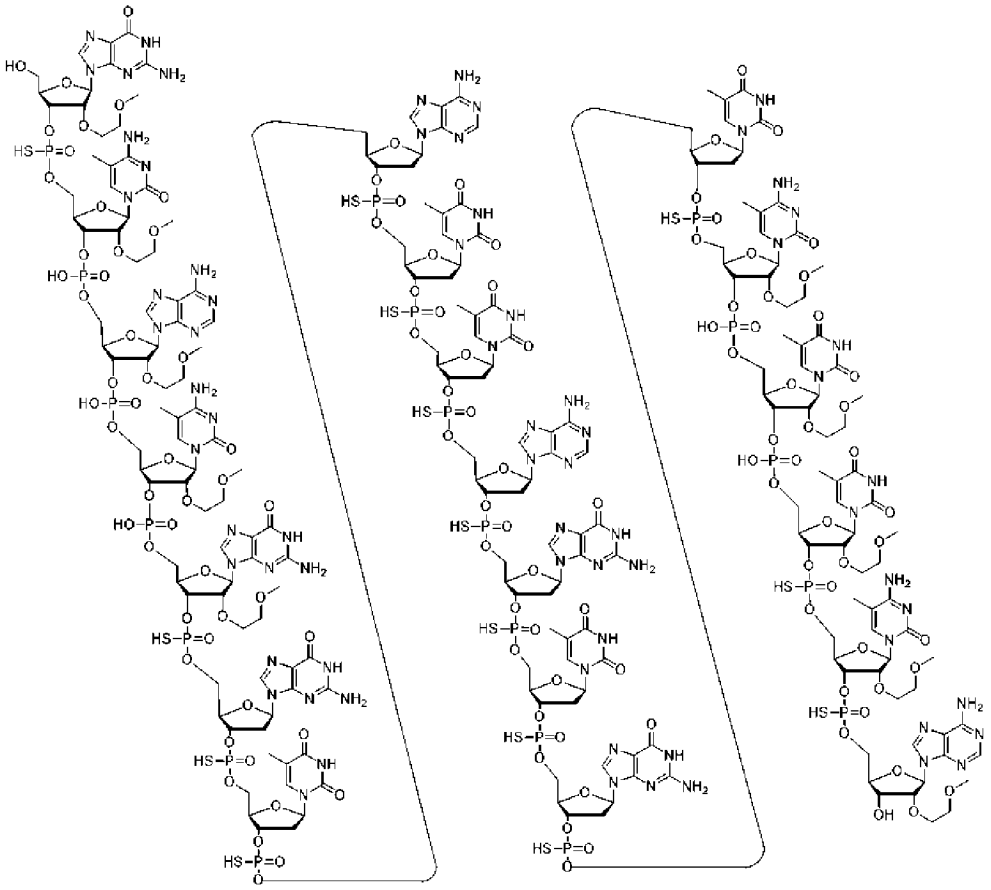
65. Олигомерное соединение по любому из пп. 59-62, отличающееся тем, что конъюгационная группа присоединена к модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

66. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-57 или 60-65, содержащее концевую группу.

67. Олигомерное соединение по п. 66, отличающееся тем, что концевая группа представляет собой лишенный азотистого основания сахарный фрагмент.

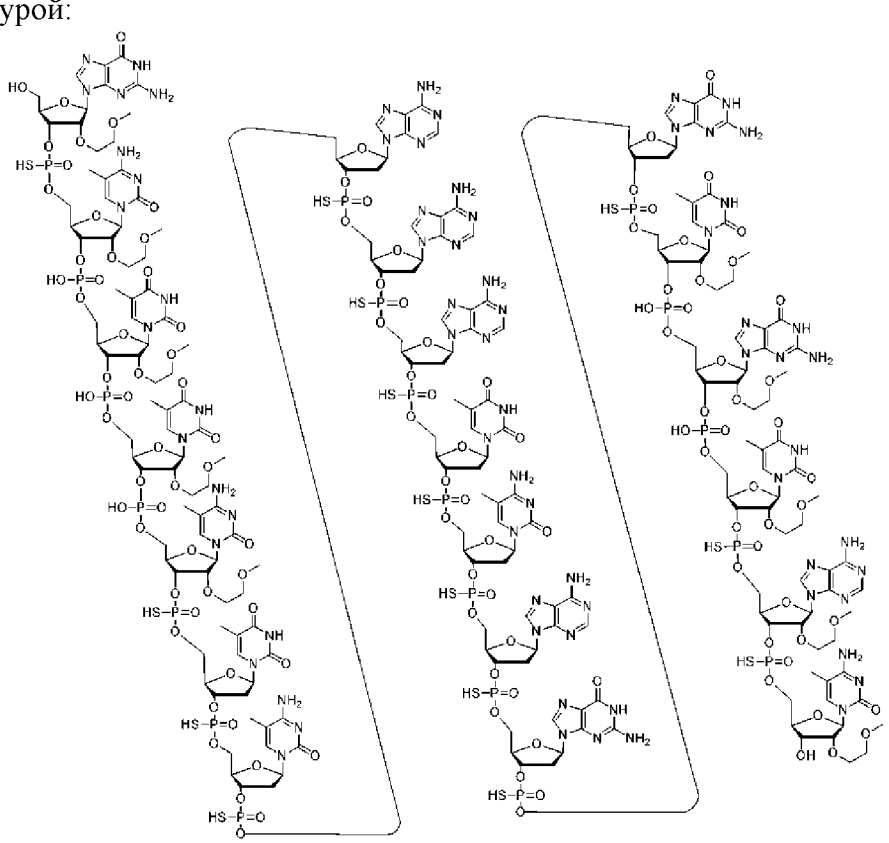
68. Олигомерное соединение по любому из пп. 1-67, отличающееся тем, что олигомерное соединение представляет собой одноцепочечное олигомерное соединение.

69. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



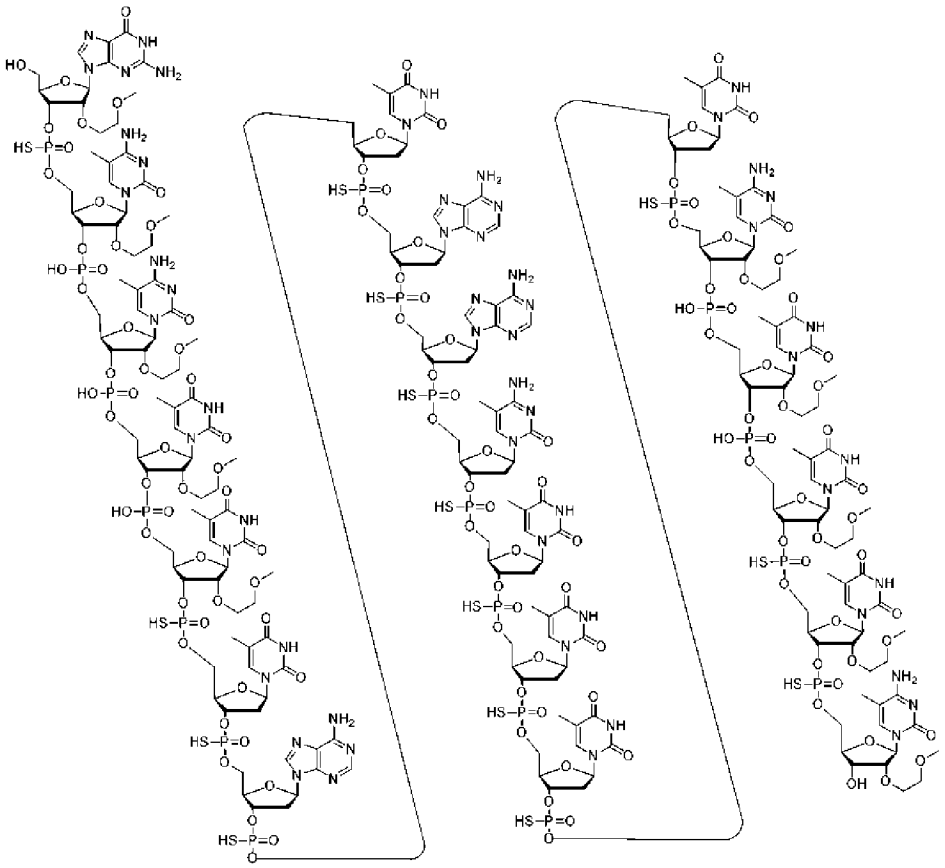
(SEQ ID NO: 126), или его соль.

70. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



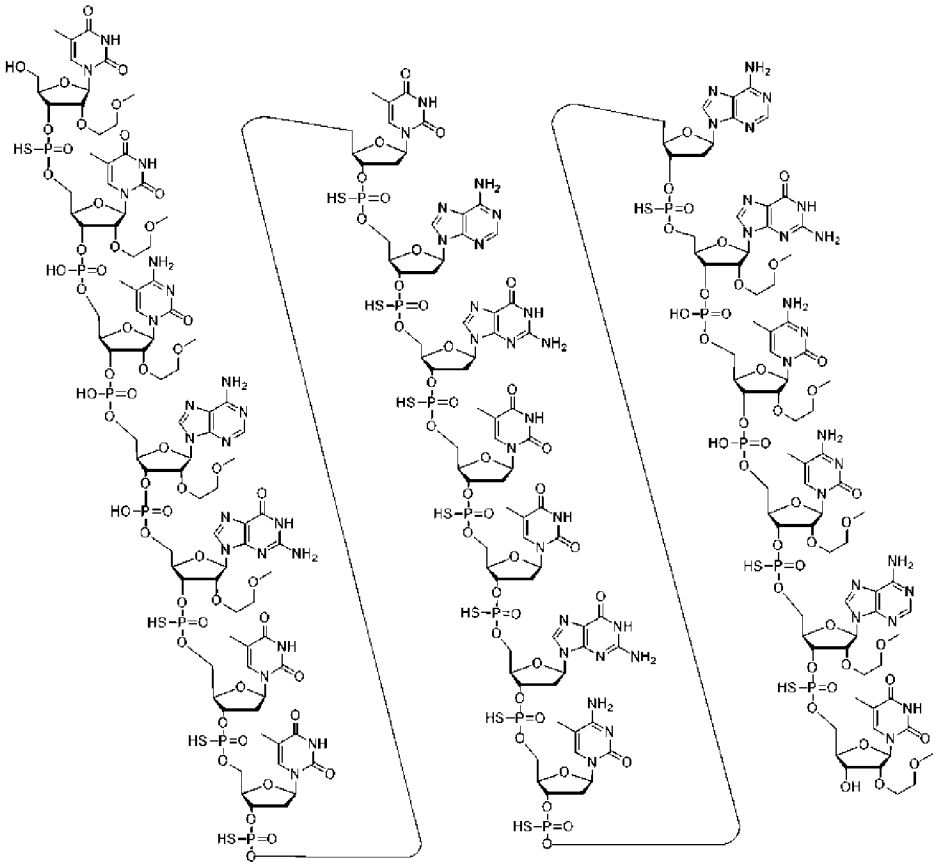
(SEQ ID NO: 1045), или его соль.

71. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



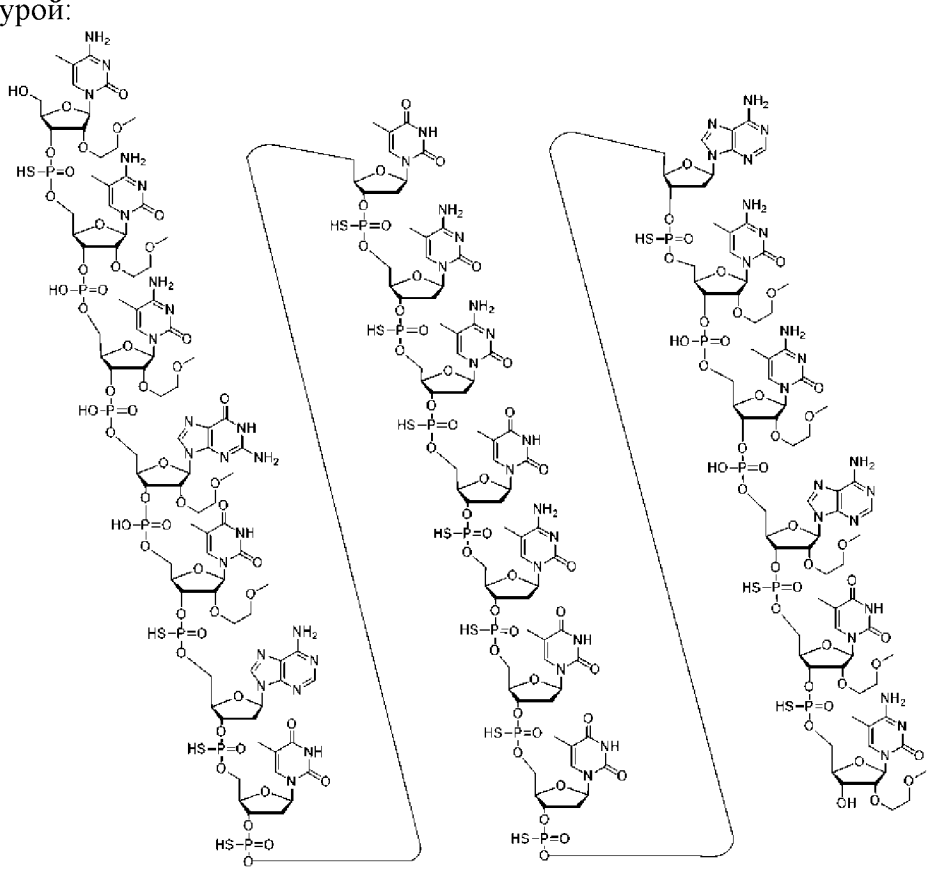
(SEQ ID NO: 2552), или его соль.

72. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



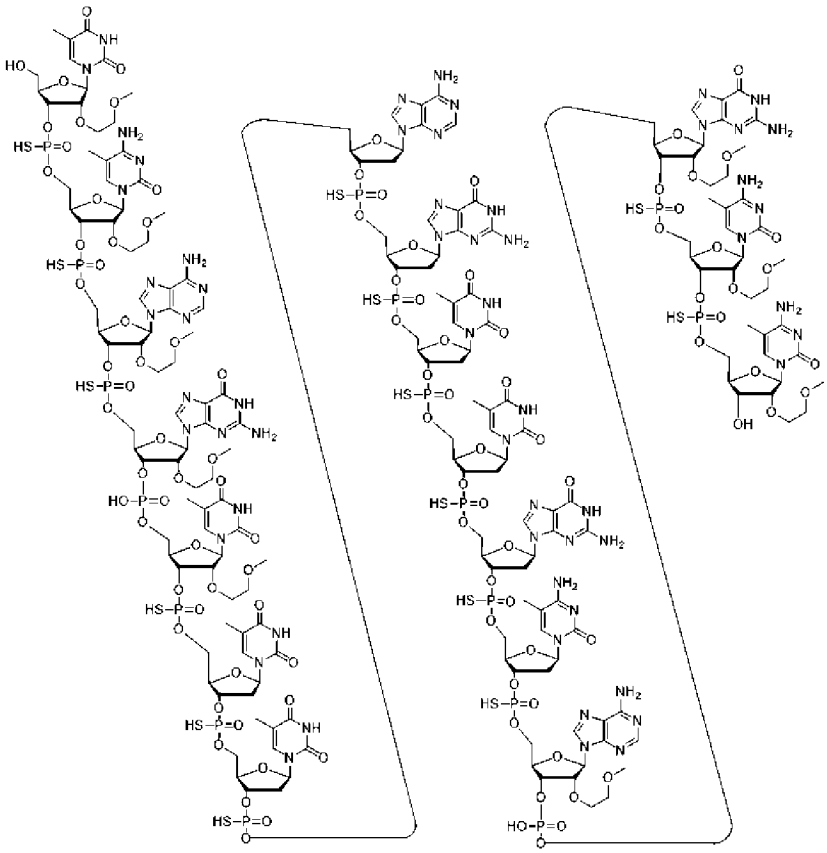
(SEQ ID NO: 3190), или его соль.

73. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590), или его соль.

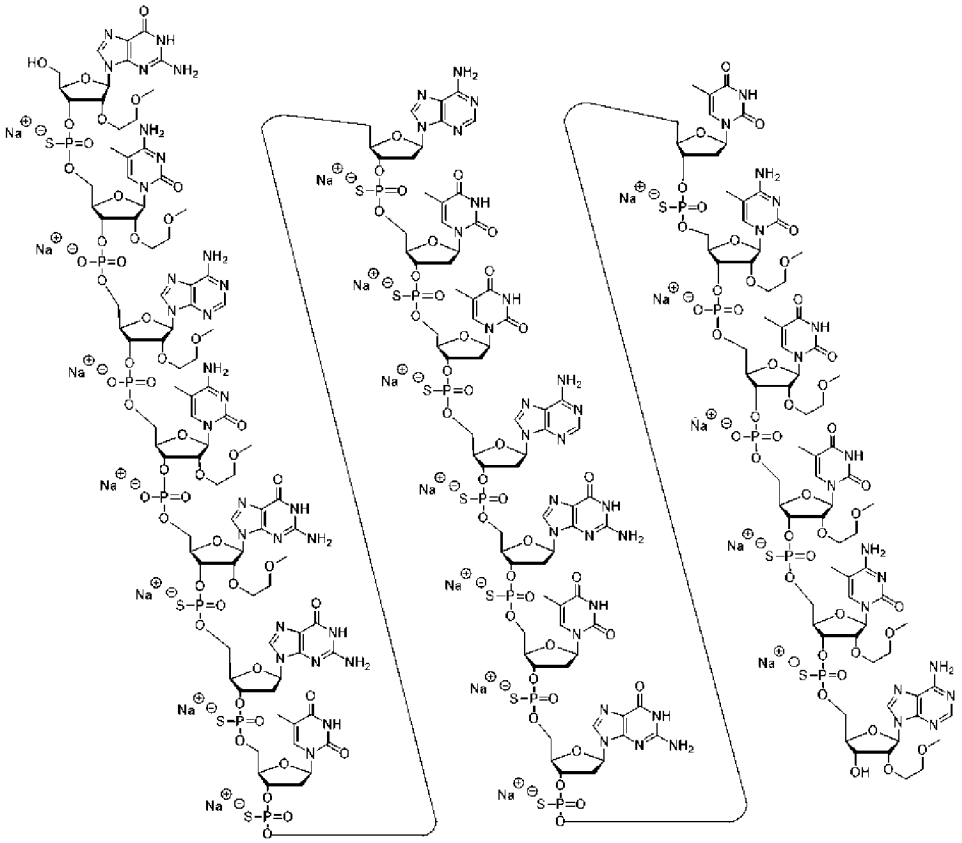
74. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638), или его соль.

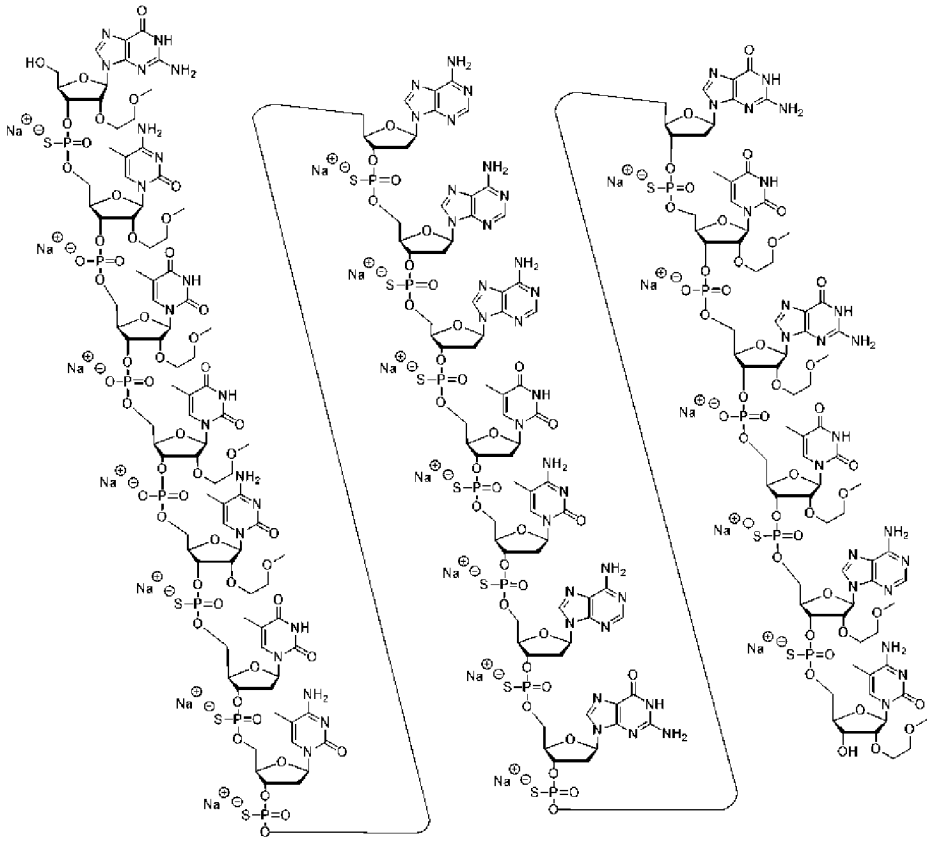
75. Модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 69-74, который представляет собой натриевую соль или калиевую соль.

76. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



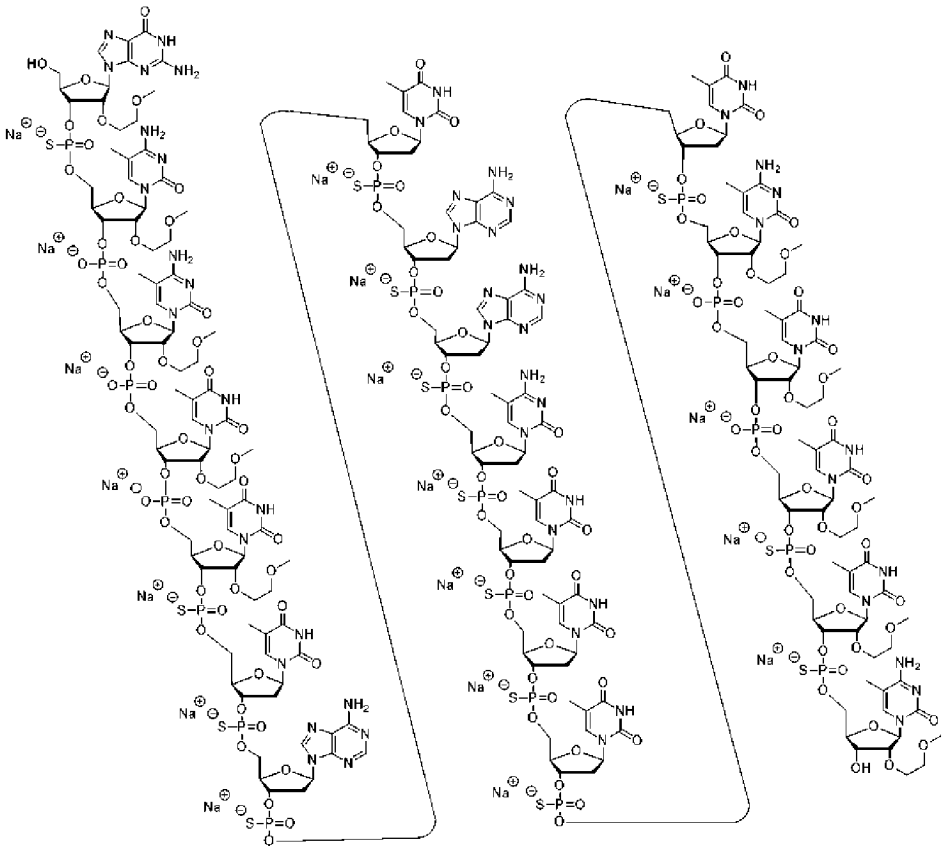
(SEQ ID NO: 126).

77. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



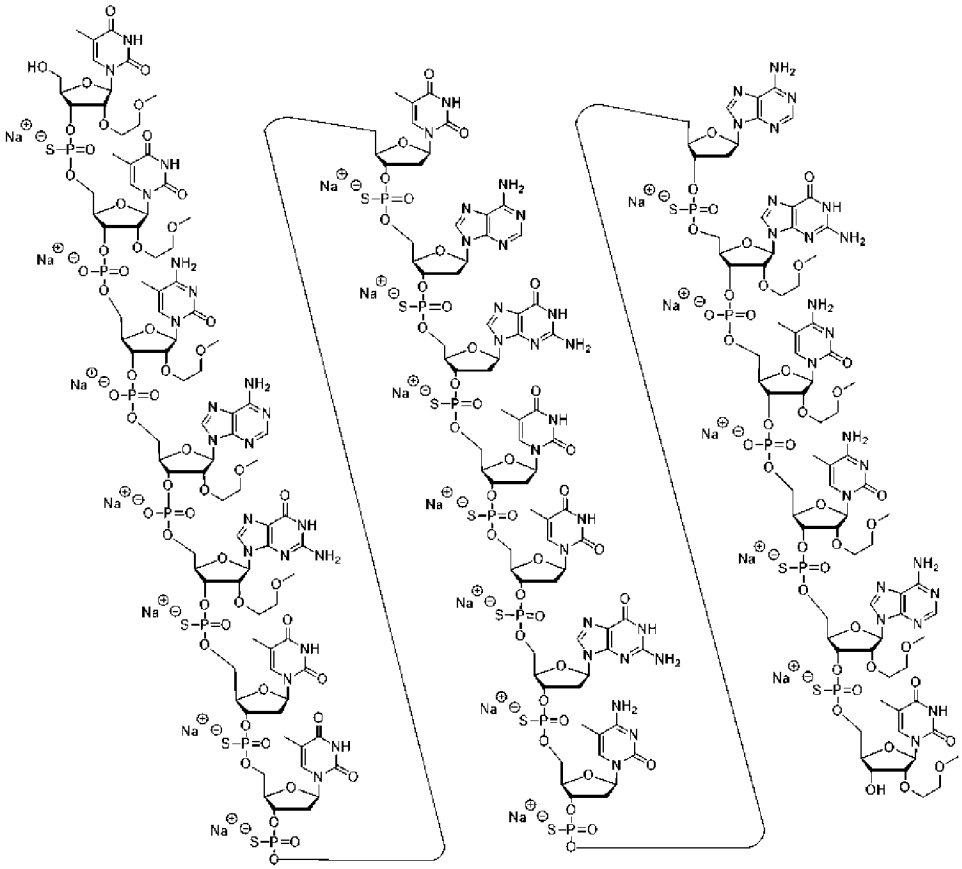
(SEQ ID NO: 1045).

78. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



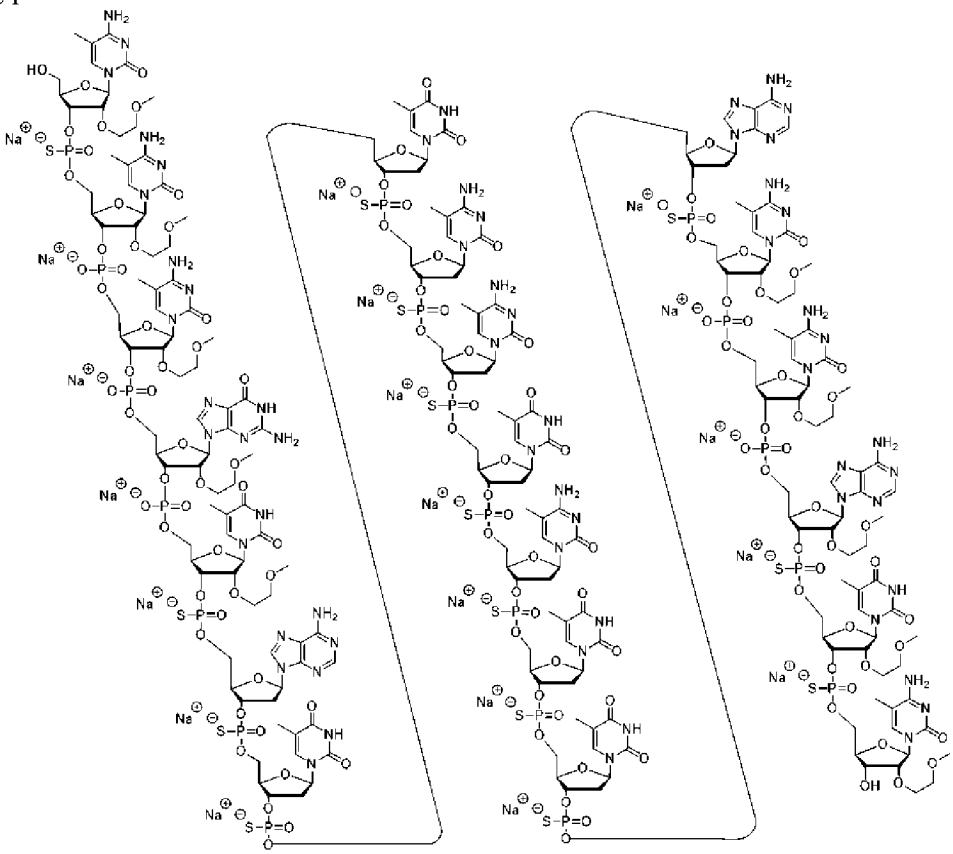
(SEQ ID NO: 2552).

79. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



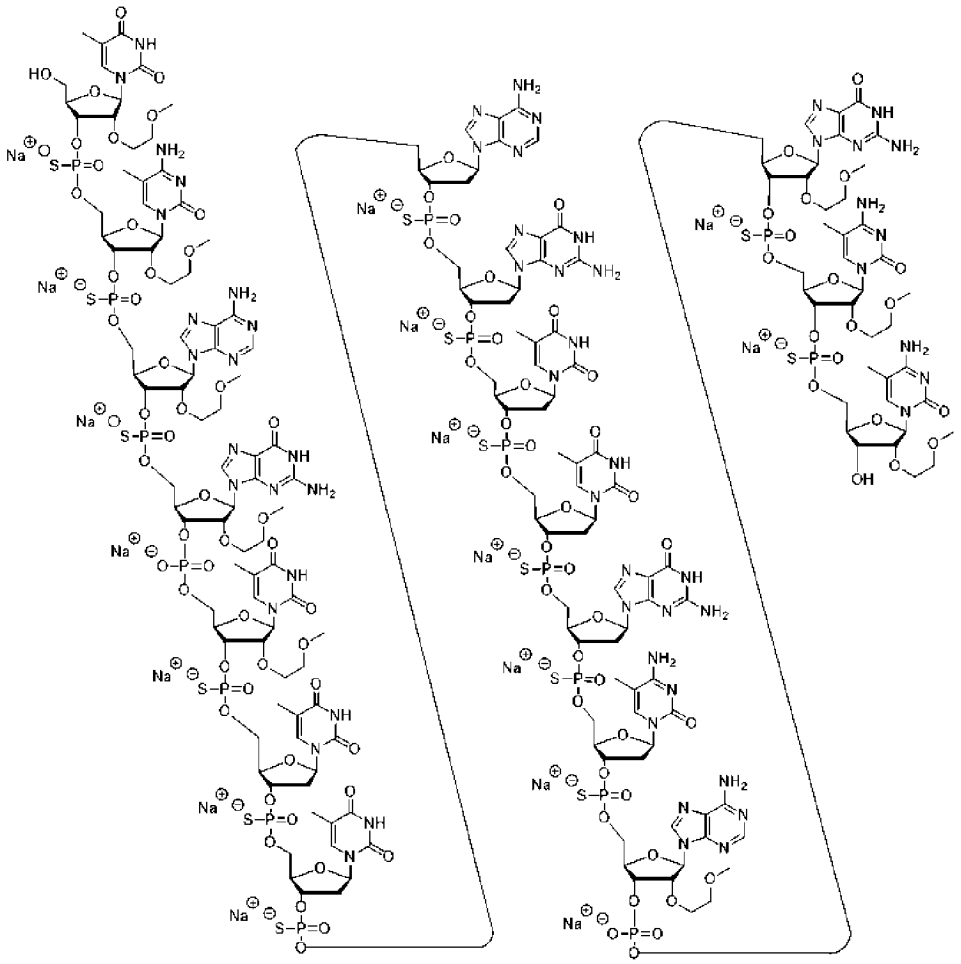
(SEQ ID NO: 3190).

80. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3590).

81. Модифицированный олигонуклеотид в соответствии со следующей химической структурой:



(SEQ ID NO: 3638).

82. Хирально обогащенная популяция олигомерных соединений по любому из пп. 1-68 или модифицированный олигонуклеотид по пп. 69-81, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую конкретную стереохимическую конфигурацию.

83. Хирально обогащенная популяция по п. 82, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, содержащими по меньшей мере одну конкретную фосфоротиоатную межнуклеозидную связь, имеющую (Sp)- или (Rp)-конфигурацию.

84. Хирально обогащенная популяция по п. 83, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими конкретную, независимо выбранную стереохимическую конфигурацию в каждой фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

85. Хирально обогащенная популяция по п. 84, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими (Rp)-конфигурацию в

одной конкретной фосфоротиоатной межнуклеозидной связи и (Sp)-конфигурацию в каждой из оставшихся фосфоротиоатных межнуклеозидных связей.

86. Хирально обогащенная популяция по п. 85, отличающаяся тем, что популяция обогащена модифицированными олигонуклеотидами, имеющими по меньшей мере 3 смежные фосфоротиоатные межнуклеозидные связи в Sp-, Sp- и Rp-конфигурациях в направлении от 5’ к 3’.

87. Популяция олигомерных соединений, содержащая модифицированные олигонуклеотиды по любому из пп. 1-68, или популяция модифицированных олигонуклеотидов по пп. 69-81, отличающаяся тем, что все фосфоротиоатные межнуклеозидные связи модифицированного олигонуклеотида являются стереослучайными.

88. Олигомерный дуплекс, содержащий первое олигомерное соединение и второе олигомерное соединение, содержащее второй модифицированный олигонуклеотид, отличающийся тем, что первое олигомерное соединение представляет собой олигомерное соединение по любому из пп. 1-68.

89. Олигомерный дуплекс по п. 88, отличающийся тем, что второе олигомерное соединение содержит второй модифицированный олигонуклеотид, состоящий из 12-30 связанных нуклеозидов, а последовательность нуклеиновых оснований второго модифицированного олигонуклеотида содержит область комплементарности из по меньшей мере 8 нуклеиновых оснований, которая является по меньшей мере на 90% комплементарной имеющему эквивалентную длину участку первого модифицированного олигонуклеотида.

90. Олигомерный дуплекс по п. 88 или п. 89, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит 5’-стабилизированную фосфатную группу.

91. Олигомерный дуплекс по п. 90, отличающийся тем, что стабилизированная фосфатная группа содержит циклопропилфосфонат или винилфосфонат.

92. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-91, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит сахарный суррогат гликолевой нуклеиновой кислоты (ГНА).

93. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-92, отличающийся тем, что модифицированный олигонуклеотид первого олигомерного соединения содержит сахарный фрагмент 2’-NMA.

94. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-93, отличающийся тем, что по меньшей мере один нуклеозид второго модифицированного олигонуклеотида содержит модифицированный сахарный фрагмент.

95. Олигомерный дуплекс по п. 94, отличающийся тем, что модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит бициклический сахарный фрагмент.

96. Олигомерный дуплекс по п. 95, отличающийся тем, что бициклический сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит мостик 2'-4', выбранный из -O-CH_2- и -O-CH(CH_3)-.

97. Олигомерный дуплекс по п. 96, отличающийся тем, что модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида содержит небициклический модифицированный сахарный фрагмент.

98. Олигомерный дуплекс по п. 97, отличающийся тем, что небициклический модифицированный сахарный фрагмент второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой сахарный фрагмент 2'-MOE, сахарный фрагмент 2'-F или сахарный фрагмент 2'-OMe.

99. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-98, отличающийся тем, что по меньшей мере один нуклеозид второго модифицированного олигонуклеотида содержит суррогат сахара.

100. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-99, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой модифицированную межнуклеозидную связь.

101. Олигомерный дуплекс по п. 100, отличающийся тем, что по меньшей мере одна модифицированная межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфоротиоатную межнуклеозидную связь.

102. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-101, отличающийся тем, что по меньшей мере одна межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой фосфодиэфирную межнуклеозидную связь.

103. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-102, отличающийся тем, что каждая межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной или фосфоротиоатной межнуклеозидной связи.

104. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-103, отличающийся тем, что каждая межнуклеозидная связь второго модифицированного олигонуклеотида независимо выбрана из фосфодиэфирной межнуклеозидной связи, фосфоротиоатной межнуклеозидной связи или мезилфосфорамидатной межнуклеозидной связи.

105. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-104, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит по меньшей мере одно модифицированное нуклеиновое основание.

106. Олигомерный дуплекс по п. 105, отличающийся тем, что модифицированное нуклеиновое основание второго модифицированного олигонуклеотида представляет собой 5-метилцитозин.

107. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-106, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит конъюгационную группу.

108. Олигомерный дуплекс по п. 107, отличающийся тем, что конъюгационная группа содержит конъюгационный линкер и конъюгационный фрагмент.

109. Олигомерный дуплекс по п. 108 или п. 109, отличающийся тем, что конъюгационная группа присоединена ко второму модифицированному олигонуклеотиду на 5'-конце второго модифицированного олигонуклеотида.

110. Олигомерный дуплекс по п. 108 или п. 109, отличающийся тем, что конъюгационная группа присоединена ко второму модифицированному олигонуклеотиду на 3'-конце модифицированного олигонуклеотида.

111. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 108-111, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид содержит концевую группу.

112. Олигомерный дуплекс по п. 112, отличающийся тем, что концевая группа представляет собой лишенный азотистого основания сахарный фрагмент.

113. Олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-113, отличающийся тем, что второй модифицированный олигонуклеотид состоит из 10-25, 10-30, 10-50, 12-20, 12-25, 12-30, 12-50, 13-20, 13-25, 13-30, 13-50, 14-20, 14-25, 14-30, 14-50, 15-20, 15-25, 15-30, 15-50, 16-18,16-20, 16-25, 16-30, 16-50, 17-20, 17-25, 17-30, 17-50, 18-20, 18-25, 18-30, 18-50, 19-20, 19-25, 19-30, 19-50, 20-25, 20-30, 20-50, 21-25, 21-30, 21-50, 22-25, 22-30, 22-50, 23-25, 23-30 или 23-50 связанных нуклеозидов.

114. Антисмысловой агент, содержащий антисмысловое соединение, отличающийся тем, что антисмысловое соединение представляет собой олигомерное соединение по любому из пп. 1-68 или модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 69-81.

115. Антисмысловой агент по п. 115, отличающийся тем, что антисмысловой агент представляет собой олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-113.

116. Антисмысловой агент по п. 115 или п. 116, отличающийся тем, что антисмысловой агент представляет собой агент РНКазы Н, способный снижать количество нуклеиновой кислоты ATXN1 посредством активации РНКазы Н.

117. Антисмысловой агент по любому из пп. 115-117, отличающийся тем, что конъюгационная группа содержит нацеливающийся на клетки фрагмент.

118. Фармацевтическая композиция, содержащая олигомерное соединение по любому из пп. 1-68, модифицированный олигонуклеотид по любому из пп. 69-81, популяцию по любому из пп. 82-87, олигомерный дуплекс по любому из пп. 88-114 или антисмысловой агент по любому из пп. 115-117 и фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

119. Фармацевтическая композиция по п. 118, отличающаяся тем, что фармацевтически приемлемый разбавитель представляет собой воду, фосфатно-солевой буферный раствор или искусственную цереброспинальную жидкость.

120. Фармацевтическая композиция по п. 119, отличающаяся тем, что фармацевтическая композиция состоит преимущественно из модифицированного олигонуклеотида и искусственной цереброспинальной жидкости.

121. Способ, включающий введение субъекту олигомерного соединения по любому из пп. 1-68, модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 69-81, популяции по

любому из пп. 82-87, олигомерного дуплекса по любому из пп. 88-114, антисмыслового агента по любому из пп. 115-117 или фармацевтической композиции по любому из пп. 118-120.

122. Способ лечения связанного с ATXN1 заболевания, включающий введение субъекту, имеющему связанное с ATXN1 заболевание, терапевтически эффективного количества олигомерного соединения по любому из пп. 1-68, модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 69-81, популяции по любому из пп. 82-87, олигомерного дуплекса по любому из пп. 88-114, антисмыслового агента по любому из пп. 115-117 или фармацевтической композиции по любому из пп. 118-120; таким образом, осуществляя лечение связанного с ATXN1 заболевания.

123. Способ по п. 122, отличающийся тем, что связанное с ATXN1 заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

124. Способ по любому из пп. 122-123, отличающийся тем, что происходит купирование по меньшей мере одного симптома или отличительного признака связанного с ATXN1 заболевания.

125. Способ по п. 124, отличающийся тем, что симптом или отличительный признак представляет собой атаксию походки или конечностей, когнитивные нарушения, затруднения с речью или глотанием, атрофию мозжечка и/или ствола головного мозга при магнитно-резонансной томографии (МРТ), нейрохимические аномалии в мозжечке и/или стволе головного мозга по данным магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) или смерть в течение 10-15 лет после появления симптомов.

126. Способ по любому из пп. 122-125, отличающийся тем, что у субъекта снижены уровни ATXN1.

127. Способ снижения экспрессии ATXN1 в клетке, включающий приведение клетки в контакт с олигомерным соединением по любому из пп. 1-68, модифицированным олигонуклеотидом по любому из пп. 69-81, популяцией по любому из пп. 82-87, олигомерным дуплексом по любому из пп. 88-114, антисмысловым агентом по любому из пп. 115-117 или фармацевтической композицией по любому из пп. 118-120.

128. Способ по п. 127, отличающийся тем, что клетка представляет собой клетку ЦНС.

129. Применение олигомерного соединения по любому из пп. 1-68, модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 69-81, популяции по любому из пп. 82-87, олигомерного дуплекса по любому из пп. 88-114, антисмыслового агента по любому из пп. 115-117 или фармацевтической композиции по любому из пп. 118-120 для лечения связанного с ATXN1 заболевания.

130. Применение олигомерного соединения по любому из пп. 1-68, модифицированного олигонуклеотида по любому из пп. 69-81, популяции по любому из пп. 82-87, олигомерного дуплекса по любому из пп. 88-114, антисмыслового агента по любому из пп. 115-117 или фармацевтической композиции по любому из пп. 118-120 при производстве лекарственного средства для лечения связанного с ATXN1 заболевания.

131. Применение по п. 129 или п. 130, отличающееся тем, что связанное с ATXN1 заболевание представляет собой спиноцеребеллярную атаксию типа 1.

По доверенности